KÄLTESONDEN ZUR REVERSIBLEN BLOCKADE UMSCHRIEBENER GEHIRNBEZIRKE

Michael Artmann

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0002

Aus der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München
Vorstand: PROF.DR. STRUPPLER

KÄLTESONDEN ZUR REVERSIBLEN BLOCKADE UMSCHRIEBENER GEHIRNBEZIRKE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MICHAEL ARTMANN

aus
Holzkirchen

1981

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Schrader

Mitberichterstatter: ---

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 7. 81

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meiner Mutter in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

1. KÄLTEANWENDUNG IN DER MEDIZIN EINST UND JETZT: 1

2. REVERSIBLE BLOCKADE UMSCHRIEBENER GEHIRNBEZIRKE: 4

2.1 Anwendungsbereiche der reversiblen Blockade 4

2.2 Methoden der reversiblen Blockade neuraler Strukturen: 5

2.2.1 Mechanische Kompression 6

2.2.2 Inhibition durch Lokalanästhetika 6

2.2.3 Lokalisierte Erwärmung 7

2.2.4 Reversible Kälteblockade 9

2.2.4.1 Effekte auf die neurale Aktivität durch Kühlung 9

2.2.4.2 Dauer der Blockade bis zur vollen Reversiblität 13

2.2.4.3 Kryoläsion 13

3. KÄLTEERZEUGUNG BEI KÄLTESONDEN: 15

3.1 Eis und Eis-Salz-Mischungen 15

3.1.1 Verwendungsmöglichkeit bei Kältesonden 15

3.2 Verdunstung leicht siedender Flüssigkeiten 16

3.3 Joule-Thomson-Effekt: 17

3.3.1 Der Joule-Thomson-Effekt bei Kältesonden 17

3.4 Verflüssigte Gase: 19

3.4.1 Die Kältemaschine von Linde 19

3.4.2 Die Verwendung verflüssigter Gase bei Kältesonden 20

3.4.2.1 Stickstoff 20

3.4.2.2 Kohlensäure 21

3.4.2.3 Lachgas 22

3.5 Das Grundprinzip einer Durchflußsonde: 22

3.6 Thermoelektrische Kühlung: 25

3.6.1 Grundprinzipien der Thermoelektrik 25

3.6.1.1 Seebeck-Effekt 25

3.6.1.2 Peltier-Effekt 26

3.6.1.3 Thomson-Effekt 27

3.6.2 Verwendete Materialien 28

3.6.3 Aufbau einer Peltier-Batterie 30

3.6.4 Anwendungsmöglichkeiten bei Kältesonden 32

3.6.5 Vor- und Nachteile von thermoelektrischen Kältesonden 34

4. GRUNDSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN ZUR KONSTRUKTION VON KÄLTESONDEN: 36

4.1 Sondeneigenschaften, die an der Formation des Kälteherds beteiligt sind: 37

4.1.1 Sondenkonfiguration 37

4.1.2 Sondenisolation 38

4.1.3 Sondenspitze 40

4.1.4 Fließrate des Kühlmittels in Beziehung zu sondenspezifischen Parametern 41

4.1.4.1 Überdruck im Sondensystem 41

4.1.4.2 Durchmesser der Kühlmittelleitungen 41

4.2 Die Wahl des geeigneten Kühlmittels: 42

4.2.1 Anforderungen an ein Kühlmittel für die Verwendbarkeit bei Kältesonden 42

4.2.2 Verschiedene Kühlmittel 43

4.3 Möglichkeiten der Temperaturmessung bei Kältesonden: 44

4.3.1 Thermoelemente 45

4.3.1.1 Meßprinzip 45

4.3.1.2 Messung der Thermospannung 47

4.3.1.3 Geeignete Thermopaare für die Verwendung bei tiefen Temperaturen 47

4.3.1.4 Spezielle Ausführungen von Thermoelementen zur Erfassung von Temperaturprofilen im Gewebe. 49

4.3.2 Widerstandsthermometer: 52

4.3.2.1 Meßprinzip 53

4.3.2.2 Meßung des Widerstands 53

4.3.2.3 Verwendete Materialien 56

4.3.2.3.1 Metallische Widerstandsthermometer 56

4.3.2.3.2 Widerstandsthermometer mit Halbleitermeßfühlern 56

5. DER KÄLTEHERD IM GEWEBE BEI DER ANWENDUNG VON KÄLTESONDEN: 58

5.1 Die Form und Größe des erzeugten Kälteherds: 58

5.1.1 Der Einfluß des Gewebes 58

5.1.2 Die Gewebsdurchblutung 59

5.1.3 Auswirkungen verschiedener Gefrierzeit, Sondendurchmesser und Gefriertemperatur auf die Größe des Kälteherds 61

5.1.4 Formelmäßige Erfassung des zu erwartenden Kälteherds 64

6. BESCHREIBUNG EINZELNER GERÄTE: 67

6.1 Sonden mit Wasser als Kühlmittel: 67

6.1.1 Das Sondensystem von Hammel 1960 68

6.1.2 Die Sonde von Adams 1963 71

6.1.3 Die Sonde von Banet 1967 75

6.2 Kältesonden mit der Verwendung von Alkchol: 76

6.2.1 Die "Kältegabel" von Byck 1963 77

6.2.2 Die Sonde von Dondey 1962 80

6.2.3 Die Sonde von Skinner und Lindsley 1968 und 1970 84

6.2.4 Die Sonde von Murphy 1975 90

6.2.5 Die Kühlkammer von Alexander 1977 91

6.2.6 Die Sonde von Kwan 1977 93

6.3 Kohlendioxid-Sonde: 96

6.3.1 Die Thermo-Cryosonde der Fa. Coderg Medical 96

6.4 Geräte mit Freon als Kühlmittel: 98

6.4.1 Die Sonde von Mark und Chato 1961 99

6.4.2 Das Gerät von Byck und Jennings 1969 101

6.4.3 Das Sondensystem von Benita 1972,1977 108

6.5 Die Gasmethode von Ommaya 1961: 114

6.6 Stickstoffsonden: 117

6.6.1 Die Sonde von Cooper 1961 117

6.6.2 Die Sonde von Kandel 121

6.7 Thermoelektrische Geräte: 122

6.7.1 Die Sonde von Stuart und Ott 1962 122

6.7.2 Die Sonde zur cortikalen Kühlung von Rosen 1976 130

6.7.3 Die Kühlvorrichtung von Reed und Miller 1978 132

6.7.4 Die Sonde von Mosley 1972 137

6.7.5 Die Sonde von Dondey 138

7. SCHLUSSBETRACHTUNG: 143

8. LITERATURVERZEICHNIS: 144

1. KÄLTEANWENDUNG IN DER MEDIZIN EINST UND JETZT:

Die ältesten überlieferten Kälteapplikationen in der Medizin dienten der Schmerzausschaltung und Blutstillung und erfolgten in Form von einfachen Eispackungen (Hippokrates). Auch die ägyptischen Ärzte der Antike verwendeten schon vor zweitausend Jahren Eispackungen bei Amputationsoperationen (Feldmann). Eine lokale Kälteanäthesie mittels Eis und Schnee wird von den italienischen Chirurgen M.A. Severino 1664 und Bartolinus 1667 mitgeteilt (Kilian). 1807 amputierte Larrey bei preusisch Erlau unter strengem Frost bei -24°C in Folge starker Abkühlung völlig schmerzlos (Kilian).

Schon seit etwa 300 Jahren ist bekannt, daß lebende Zellen einerseits durch Gefrieren absterben können (Boyle), andererseits aber durch Kälte konserviert werden können, wie es Spallanzani 1770 bei Amöben zeigte.

Der englische Chirurg Arnott erprobte 1848 in breitem Umfang die Kälteanästhesie und entdeckte günstige klinische Wirkungen tiefer Temperaturen - insbesondere eine Reduktion von Schmerz und Haemorrhagie - bei der Applikation von Eis-Salz-Lösungen an Hautkarzinomen. Richardson, der erstmals die Hautanäthesie mittels Ätherspray durchführte, teilte 1867 mit, daß das Gehirn von Tauben und Kaninchen längere Zeit ohne bleibende Funktionsausfälle mit dem

Ätherspray gefroren werden kann (Richardson).
Der erste Versuch einer reversiblen Kälteblockade im Gehirn geht auf Trendelenburg zurück, der 1910 eine reversible Kälteblokade motorischer Funktionen bei wachen Hunden und Affen erzielen konnte. Trendelenburg kühlte einen kleinen Bezirk im motorischen Cortex von Affen und Hunden mit einer Gummikapsel, die eine Salzlösung von ca. -5 - -7°C enthielt. Hierdurch sank die Temperatur der Cortexoberfläche nicht unter 12°C. Trendelenburg konnte nach Beendigung der Kühlung keine bleibenden Funktionsausfälle feststellen.
Neben der reversiblen Kälteblockade neuraler Strukturen wird die gemäßigte Kühlung des ganzen Körpers oder bestimmter Gebiete in den Verfahren der Hypothermie ausgenutzt. Die Aufgabe der Hypothermie besteht in einem befristetem Schutz des Gewebes vor Hypoxie in Folge des bei Kälte reduzierten Gewebestoffwechsels (Negrin, Fay). Der zerstörende Effekt tiefer Temperaturen findet in der Cryochirurgie, die sich bis heute in nahezu allen Teilgebieten der modernen Chirurgie bewähren konnte, seine Anwendung. Unter Zuhilfenahme spezieller cryoprotektiver Substanzen ist es heute schon möglich, Gewebeschäden auch bei sehr starker Abkühlung verhindern zu können, wie die Konservierung von Transplantaten über lange Zeit mit tiefen Temperaturen zeigt. Sogar der Traum vom "ewigen Leben"

ist mit der Kälteanwendung verknüpft. Dr. James Bedford ließ sich, unheilbar an Krebs erkrankt, 1967 sofort nach Verlöschen der Lebenstätigkeit einfrieren, in der Hoffnung, nach erfolgten Fortschritten der Medizin wieder aufgetaut und geheilt zu werden. Eine derartige Möglichkeit der Kälteanwendung scheint uns zwar heute nach unseren Erkenntnissen über die Kälteläsion noch als Hirngespinst, doch gibt es ein lebendes Beispiel, daß dies möglich sein kann: Der kanadische Schwarzfisch läßt sich im Winter im arktischen Eis einfrieren und taut im Frühjahr unbeschadet wieder auf (Schippke).

2. REVERSIBLE BLOCKADE UMSCHRIEBENER GEHIRNBEZIRKE:

2.1 ANWENDUNGSBEREICHE REVERSIBLER BLOCKADEN NEURALER STRUKTUREN:

Die reversible Blockade umschriebener Gehirnbezirke hat sich bis heute zu einem wertvollen Hilfsmittel sowohl in der Neurochirurgie als auch in der experimentellen Neurologie und Neurophysiologie erwiesen. So ist es eine unerläßliche Voraussetzung in der Neurochirurgie, vor allem wenn es darum geht,bestimmte Gebiete für immer auszuschalten, vor der permanenten Läsion eine reversible Inhibition im Sinne einer "Test-Läsion" der angestrebten Zielpunkte zu erreichen. Daher wird, um die richtige Position der Sondenspitze physiologisch zu bestätigen, im Bereich der beabsichtigten Läsion zuerst eine reversible Blockade angestrebt. Der Chirurg ist dann in der Lage, den erzielten Effekt am wachen, kooperativen Patienten zu studieren, um daraufhin eine endgültige Zerstörung des angestrebten Gebietes durchzuführen.

Neben der Anwendung als Vorläufer für eine endgültige Läsion, konnte sich die reversible Blockade vor allem in der Gehirnforschung durchsetzen. Viele der früheren Ergebnisse der Gehirnforschung sind durch Studien nach erzeugter chirurgischer Ablatio entstanden. Diese Art der Untersuchung bringt den Nachteil von anterograden und retro-

graden Veränderungen genauso mit sich wie die Möglichkeit kompensatorischer neuraler Reorganisationen, welche während der Wochen oder Monate, die zwischen chirurgischer Ablatio und Verhaltensstudien liegen, zutage treten können (Goldmann). Des weiteren ist es gerade bei Untersuchungen von Teilen des Gehirns, welche in der Hierarchie des Nervensystems hochstehen, erforderlich, Untersuchungen am wachen, medikamentös unbeeinflußten Tier durchzuführen (Kalltert). Eine gezielte und dosierte Kälteanwendung zur reversiblen funktionellen Blockade nervöser Leitungsbahnen und damit einer temporären Funktionsaufhebung kommt auch überwiegend diagnostisch, etwa in der Möglichkeit einer Kälteblockade von schmerzkorrelierten peripheren Leitungsbahnen auch für die Weiterentwicklung der Lokalanästhesie in Betracht (Gerlach).

2.2 METHODEN DER REVERSIBLEN BLOCKADE NEURALER STRUKTUREN:

Neben der reversiblen Kälteblockade (siehe 2.2.4) wurden auch andere Methoden zu diesem Zweck versucht, die sich jedoch im Vergleich zur Kälteblockade nicht behaupten konnten.

2.2.1 Mechanische Kompression:

Cooper und Bravo (1957) brachten einen kleinen Ballon in der Spitze ihrer Sonde unter. Durch Aufblasen des Ballons und durch die dadurch erfolgte mechanische Kompression des Gehirngewebes war es ihnen möglich, temporäre Läsionen im Gebiet des Thalamus und der Basalganglien zu erzielen. Diese Methode der reversiblen Blockade wurde von den Autoren in einigen hundert Fällen angewandt. Da jedoch durch die Ausdehnung des Ballons in einigen klinischen Fällen Blutungen verursacht wurden, konnte sich diese Methode in der Folgezeit nicht durchsetzen.

2.2.2 Inhibition durch Lokalanästhetika:

Des weiteren wurde versucht,eine reversible Blockade bestimmter Gehirnfunktionen durch Prokaininjektionen zu erreichen (zit. nach Mark). Diese Injektion von Prokain hat zwei Nachteile:
zum ersten ist die Größe der Diffusion einer Flüssigkeit in das Zentrum des Gehirngewebes nicht vorausberechenbar, wodurch physiologische Ergebnisse derartiger Blockaden schwer interpretierbar sind;
zum zweiten könnte durch das Versickern von Prokain oder anderen Lokalanästhetika in die Gehirnventrikel eine klinische Katastrophe heraufbeschworen werden.

2.2.3 Lokalisierte Erwärmung:

Eine andere Möglichkeit der reversiblen Blockade ist die lokalisierte Erwärmung (Brodkey). Die lokale Erwärmung erzeugt genau wie die lokalisierte Kühlung reversible Blockaden, wobei aber der Unterschied zwischen der Normaltemperatur des Gewebes und der effektiven blockierenden Temperatur wesentlich kleiner ist. Demgemäß kommt es zu einem totalen Block,wenn die Sondenspitze 47°C erreicht und das benachbarte Gewebe eine Temperatur von 45°C hat (Fessard). Die Reversiblität und der Effekt einer lokalisierten Erwärmung kann auf die gleiche Weise wie bei Kühlexperimenten dargestellt werden (Abb. 1).
Die Tatsache, daß der Unterschied zwischen Normaltemperatur und effektiv zu erreichender Temperatur wesentlich kleiner als bei der Kühlung ist, erfordert eine noch exaktere Wärmeisolation des Sondenschafts. Durch den kleinen Spielraum von nur 2°C zwischen der Temperatur,die eine reversible Blockade erzeugt und der Temperatur, bei der eine permanente Läsion entsteht,ist die reversible Wärmeblockade schwieriger und gefährlicher als die Kälteblockade, vor allem in ihrer Anwendung beim Menschen.

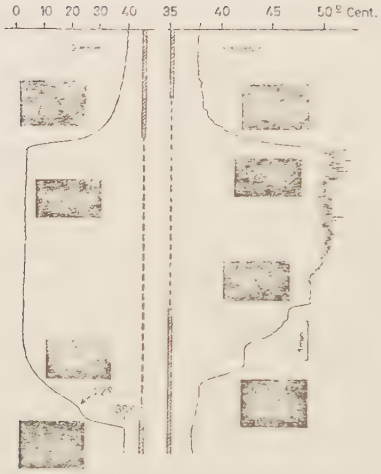


Abb.1: Vergleich von zwei verschiedenen Effekten temporärer Blockade durch Kühlung (links) und Erwärmung (rechts). Die Kurven zeigen die Entwicklung der Temperatur, die durch Termoelemente, welche an jeder Sondenspitze angebracht waren, aufgezeichnet wurden. Die Sonden wurden in beiden Fällen im ventro-postero-lateralen Nucleus, der Schaltstelle der Afferenzen aus dem anterioren,controlateralen Limbischen System bei zwei verschiedenen Katzen implantiert. Die Antworten wurden bei beiden Tieren am primären somatischen Cortex (welcher die Projektionsstelle des anterioren contralateralen Limbischen Systems darstellt) abgeleitet. Die Aufzeichnungen sollten von oben nach unten gelesen werden; Maßstab in Minuten rechts; auf beiden mittleren Linien ist die Zeitspanne, in der die cortikale Aktivität nicht beeinflußt wurde,gestreift gezeichnet, während die gestrichelten Linien den Zeitpunkt der Blockade angeben. Die evozierten Antworten wurden fortlaufend alle 3 Sekunden aufgezeichnet. Die hier wiedergegebenen Aufzeichnungen entsprechen dem Zeitpunkt, den ihre Stellung auf der Zeitskala angibt (Fessard,1967).

2.2.4 Reversible Kälteblockade:

Zur vorübergehenden Ausschaltung neuraler Strukturen wird die gemäßigte Kühlung (inhibitory cooling) inzwischen nahezu ausschließlich verwendet.

2.2.4.1 Effekte auf die neurale Aktivität durch Kühlung:

Die Wirkung der Kälte auf neurale Strukturen ist nicht einheitlich und läßt für jeden Temperaturbereich bestimmte Charakteristika erkennen.

Bei mäßiger Kühlung um maximal 10°C (Δ T 10°C) läßt sich im Gehirn eine Vermehrung der Hintergrundsaktivität der grauen Substanz, sowie eine Zunahme in der Größe der evozierten Potentiale feststellen (Bindmann). Dies kann durch die Auswirkungen der Kühlung auf die synaptische Obertragung erklärt werden: Bei mäßiger Kühlung dauern die Aktionspotentiale länger, wodurch es zu einer verstärkten Transmitterfreisetzung im präsynaptischen Bereich kommt (Lundberg).Brooks und andere (1955) kühlten das Rückenmark von dezerebrierten Katzen und stellten eine Vermehrung der elektrischen Aktivität der spinalen Reflexe fest, was sie auf die angestiegene Größe postsynaptischer Potentiale zurückführten. In der Folgezeit konnten diese Ergebnisse von einer Anzahl von Autoren auch im Gehirn bestätigt werden (Siegfried; Reynolds; Goldmann; Mosley).

Reynolds stellte bei Kühlung um 10°C einen Anstieg des Eingangswiderstandes bei cortikalen Neuronen von Katzen

sowie eine Zunahme in der Dauer des Aktionspotentials fest. Dies kann durch die Zunahme des Durchmessers der bei diesen Temperaturen hydratisierten Ionen erklärt werden. Die Zunahme des Ionendurchmessers führt zu einer Verlängerung der Durchgangszeit dieser Ionen durch die Zellmembran. Als Konsequenz davon steigt die Dauer des Aktionspotentials im Bereich von 150% bis 400% von der Zeitdauer vor der Kühlung um 10°C an. Reynolds stellte fest, daß hierbei die Abklingphase des Aktionspotentials mehr verlangsamt wird als die Anstiegsphase. Die Anstiegsphase wird von dem Einstrom von Natrium-Ionen in die Zelle bestimmt, während die Abklingphase durch den Ausstrom von Kalium und weniger durch die aktive Verminderung des Natriumstroms gekennzeichnet ist. Dies bedeutet, daß durch Hypothermie die passive Kaliumbewegung durch die Membran mehr beeinflußt wird als die passive Natriumbewegung. Als Folge davon verschiebt sich sowohl das Ruhepotential wie auch die Spitze des Aktionspotentials mehr in Richtung zum Natriumgleichgewichtspotential. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die von verschiedenen Autoren festgestellten neuronalen Effekte bei Hypothermie.

Preparation	Input resistance % control	Membrane potential[a] mv/C	Action potentials: Temperature decrease C	Action potentials: Duration[b] % control	Amplitude % control	Reference
Cat cortical neurons	230% ↑	−1	10	RP 243% ↑	138% ↑	Present study
		+1				
		−1		FP 300% ↑		
Cat spinal motoneurons	130% ↑	+2	7	RP 125% ↑	85% ↓	Pierau et al. (21)
				RP 200% ↑		
Frog dorsal root ganglion	↑	+3	10	RP 400% ↑	↓	Negishi and Svaetichin, (20)
				FP 400% ↑		
Rat cortical neurons[c]	—	—	—	↑	↑	Gartside and Lippold (10)
Aplysia abdominal ganglion	↑	+4	—	—	—	Murray (19)
	—	+2	10	RP 125% ↑	110% ↑	Carpenter (2, 8)
				FP 183% ↑		
Crayfish stretch receptor	—	+1	10	300% ↑	—	Burkhardt (6)

[a] + signifies depolarization and — signifies hyperpolarization.
[b] RP signifies rising phase and FP signifies falling phase.
[c] Extracellular study.

Tabelle 1: Barker,J.L. and D.O.Carpenter, 1970. Thermosensitivity of neurons in the sensorimotor cotex of the Cat. Science, 169, 597-598. (2)

Carpenter,D.O. and B.O.Alving, 1968, Contribution of an electrogenic Na pump to membrane potential in aplysia neurons. J.Gen.Physio., 52, 1-21. (8)

Gartside,J.B. and O.C.Lippold, 1967. The production of persistent changes in the level of netronal activity by brief local cooling of the cerebral cortex of the rat. J. of Physiol., 189, 475-487. (10)

Murray,R.W., 1966. The effect of temperature on the membrane properties of neurons in the visceral ganglion of aplysia. Comp.Biochem.Physiol., 18, 291-303 (19)

Negishi,K. and G.Svaetichin, 1966. Effects of temperature on s-potential producing cells and on neurons. Pflügers Archiv, 292, 206-217 (20)

Pierau,F., M. Klee and F.Klussmann, 1969. Effects of local hypo- and hypertermia on mammalian spinal motorneurons. Fed.Proc., 28, 1006-1010. (21)

Die überwiegende Anzahl von Autoren sind sich darüber einig, daß bei Temperaturen unter 20°C die transsynaptische Übertragung ohne eine Beeinflußung der Nervenleitung erlischt (Benita,1972; Brooks,1973; Mosley; Goldmann; Greenwood; Reed; Siegfried; Jasper). Diese Möglichkeit der selektiven Blockade synaptischer Übertragung ist ein wertvolles Hilfsmittel, das vor allem in der Gehirnforschung seine Verwendung findet. In Abbildung 2 sind die Effekte verschiedener Kühlgrade des Nukleus ruber anterior (NRA) bei Katzen nach Reizung des Dentatuskern dargestellt. (Abb.2)

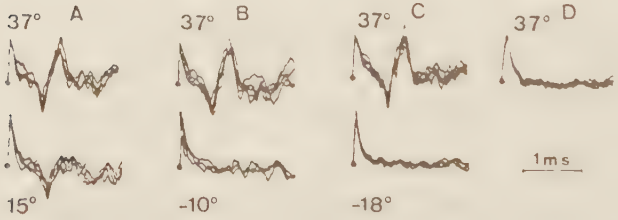


Abb.2: Der Effekt der Kühlung des NRA auf die asynaptische Antwort. Die Kontrollantwort, die auf Stimulation des Dentatuskern erhalten wurde, ist in a,b,c,d, oben wiedergegeben. Beachte, daß a) bei Kühlung auf 15°C allein die postsynaptische Antwort erlischt (im Bereich von 15°C bis 0°C zeigt die asynaptische Antwort nur geringfügige Unterschiede zur Kontrolle), b) im Temperaturbereich von 0°C bis -10°C es zur reversiblen Leitungsblockade kommt (B,C) und daß c) bei Kühlung unter -18°C eine irreversible Blockade zutage tritt (C,D) (Benita, 1972).

Nach Benita können demnach im Bereich von +20°C bis -20°C drei Arten von Blockade unterschieden werden:
zwischen +20°C und +10°C erlischt die transsynaptische Übertragung mit einer mininalen Beeinflußung der Nervenleitung;
auch zwischen +10°C und 0°C kann mit einer guten Nervenleitung gerechnet werden.
Um die Leitung in Nervenphasen sicher zu blockieren, muß auf eine Temperatur von 0°C bis -10°C gekühlt werden. Hierbei bleiben keine permanenten Schäden.

Andere Autoren geben jedoch an, daß bei Temperaturen unter 0°C mit einer vollen Reversiblität nicht mehr gerechnet werden kann (Cooper,1962; Siegfried).

2.2.5.2 Dauer der Blockade bis zur vollen Reversibilität:
Die Nervenfasern wie auch die Nervenzellen kehren zu ihrer normalen Funktion zurück, sobald sie ihre normale Temperatur wieder erreicht haben.

2.2.5.3 Kryoläsion:
Bei Temperaturen unter -10°C kommt es auf jeden Fall zur Kryoläsion; je tiefer die Temperaturen, desto ausgedehnter ist hierbei die Kryokoagulation. Die Irreversiblität bei der Kryoläsion entsteht durch den Wasserentzug, wodurch es zu einer toxischen Elektrolytkonzentration mit Kristallisation und Ruptur der Zellmembran

kommt; darüberhinaus kommt es zur Denaturation von Lipoproteinen und Stillstand der Blutversorgung (Cooper,1962).

3. KÄLTEERZEUGUNG BEI KÄLTESONDEN:

3.1 EIS UND EIS-SALZ-MISCHUNGEN:

Die einfachste Möglichkeit der Kälteapplikation ist die Verwendung von einfachen Eispackungen. Werden Eisstückchen zerstampft und mit Kochsalz vermischt, so resultieren Temperaturen bis zu -22°C bei drei Teilen Eis auf ein Teil Kochsalz (Stuart, Klages). Derartige Kältemischungen basieren auf dem Prinzip, daß zur Lösung eines festen Körpers in einer Flüssigkeit Lösungswärme verbraucht wird. Bei Verwendung leichtlöslicher Salze wie zum Beispiel Kalzium-Chlorid lassen sich auf diese Weise Temperaturen bis zu -50°C erzielen (Dorn).

3.1.1 Verwendungsmöglichkeit bei Kältesonden:

Eis und Eis-Salz-Mischungen wie auch Kohlensäureschnee (siehe 3.4.2.2) kommen bei Kältesonden noch vielfach zur Anwendung:
Angetrieben von einer Pumpe, zirkuliert ein Kältetransportmittel (meist Alkohol) aus einem Reservoir zu einem Wärmeaustauscher, der je nach dem erwünschten Temperaturbereich in ein entsprechendes Kältebad getaucht wird. Von hier wird es - gekühlt - zur Sondenspitze gepumpt, von wo es nach erfolgtem Wärmeaustausch mit der Umgebung rezirkuliert.

3.2 VERDUNSTUNG LEICHT SIEDENDER FLÜSSIGKEITEN:

Verdunstet eine Flüssigkeit, so wird zu diesem Vorgang Energie benötigt. Diese Energie wird in Form von Wärme der Umgebung entzogen. Auf diese Weise kann durch Verdunstung leicht siedender Flüssigkeiten Kälte erzeugt werden. Gießt man Äther (Siedepunkt +35°C) oder Chloräthyl (Siedepunkt +11°C) auf die Haut, so lassen sich auf diese Weise Temperaturen bis zu -35°C erzielen (Schmitt). Chloräthylsprays finden in der kleinen Chirurgie zur Hautanästhesie noch heute ihre Verwendung. 1883 beschrieb Oppenchowski seine Kälteapparatur die er zu neurophysiologischen Versuchen am Gehirn von Hunden und Kaninchen verwendete:

Zwei gläserne Zuleitungen, die eine für flüssigen Äther, die andere war an ein Luftgebläse montiert, fixierte er an einen Holzrahmen und ließ sie mit auswechselbaren Düsen an der Applikationsstelle ändern. Der Ätherstrom konnte durch ein angebrachtes Ventil und durch verschiedene Düsengrößen reguliert werden. Wegen seiner Toxizität und der leichten Brennbarkeit konnte sich die Verwendung von Äther bei der Konstruktion von Kältesonden in der Folgezeit nicht durchsetzen, doch wird die Verdunstungskälte auch bei der Verwendung von verflüssigten Gasen genützt. Flüssiger Stickstoff wird zur Sondenspitze geleitet, von

wo er verdunstet und gasförmig entweicht.

3.3 JOULE-THOMSON-EFFEKT:

Komprimiert man ein Gas und läßt es sich dann, durch ein Ventil gedrosselt, entspannen, so führt dies bei Verhinderung des Wärmeaustausches mit der Umgebung zur Abkühlung des entsprechenden Gases (Joule-Thomson-Effekt).

3.3.1 Der Joule-Thomson-Effekt bei Kältesonden:

Die Anwendung des Joule-Thomson-Effektes bei Kältesonden geht auf Hass und Taylor zurück, die 1948 ihre Kältesonde, die durch Ausdehnung von Kohlensäure gekühlt wurde, vorstellten. Die Sonde (Abb.3) besteht aus zwei Injektionsnadeln. Die äußere Nadel ist eine 15 gage* intravenöse Nadel, die mit einer Luer-Lock-Steckverbindung und einem Seitenarm versehen ist. Das distale Ende der Kanüle wurde mit einer dünnen Platte zugelötet. In dieser Nadel wird eine zweite 19 gage Nadel untergebracht, die ebenfalls mit einer Steckverbindung versehen ist. Der Schaft dieser inneren Nadel wird mit der proximalen Steckverbindung der äußeren Nadel so verbunden, daß sich ihre distale Öffnung ein bis 2 mm proximal der verschlossenen Spitze der äußeren Nadel befindet.

* gage = Amerikanische Injektionsnadel-Einheit

Die Länge des Schafts der äußeren Nadel ist 35 mm. Dies entspricht der Tiefe, in die das Instrument in das Gewebe eingebracht werden kann. Bei Inbetriebnahme des Geräts gelangt komprimiertes Kohlendioxid durch die Steckverbindung in die innere Nadel, wo es sich an deren Spitze in den Raum zwischen den beiden Nadeln ausdehnen kann. Dieses sich schnell ausdehnende Gas kühlt die äußere Nadel ab und gelangt durch den Seitenarm in der äußeren Nadel in die Raumluft.

Abb.3: Die Sonde von Hass und Taylor.

Kältesonden, die nach dem Joule-Thomson-Prinzip arbeiten, finden heute noch manigfach Verwendung. Neben CO_2 kann auch Alkohol (Propan oder Butan) (Dondey) oder Freon (Mark) N_2O (Wright) oder komprimierte Luft (Ommaya) in dieser Weise zur Kühlung bei Kältesonden verwendet werden.

3.4 VERFLÜSSIGTE GASE:

3.4.1 Die Kältemaschine von Linde:

1842 gelang es Linde mit der von ihm entwickelten Kältemaschine zum ersten Mal, verflüssigte Gase in größerem Umfang herzustellen. Die von Linde entwickelte Maschine arbeitet mit dem von ihm entwickelten Gegenstromprinzip unter Ausnützung des Joule-Thomson-Effekts. In der Lindemaschine zur Luftverflüssigung, wird die Luft zuerst auf ca. 200 atm komprimiert und ihr dann die Kompressionswärme im Kühler L (siehe Abbildung 4) entzogen.

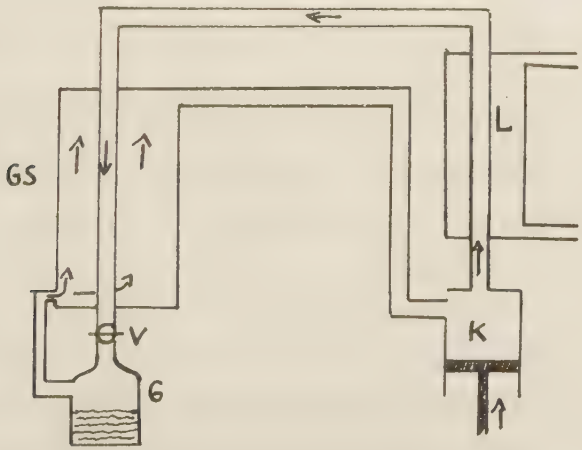


Abb.4: Die Kältemaschine von Linde (nach Stuart und Klages)
K - Kompressor *G - Vorratsgefäß*
L - Kühler *GS - Gegenströmer*
V - Ventil
Die Pfeile bezeichnen die Luftströmung

Daraufhin gelangt die komprimierte Luft zum Ventil V, wo sie sich ausdehnen kann und sich dadurch abkühlt (Joule-Thomson-Effekt). Diese kalte Luft wird nun durch den Gegenstrom-Kreislauf zum Kompressor K zurückgeleitet. Hierbei kühlt sie die neu zum Ventil V strömende komprimierte Luft vor, so daß diese nach erfolgter Entspannung in V eine tiefere Temperatur besitzt als die erstmals entspannte Luft und deshalb im Gegenstromkreislauf die weiter einströmende Luft noch stärker vorkühlt. Auf diese Weise wird die zur Entspannung gelangende Luft stetig abgekühlt, bis sie schließlich nach der Entspannung flüssig wird und in das Vorratsgefäß G abtropft.

3.4.2 Die Verwendung verflüssigter Gase bei Kältesonden:

Die auf diese Weise in der Kältemaschine verflüssigten Gase übertreffen in ihrer Kälteleistung alle anderen bekannten Friermittel und kommen heute vor allem in der Kryochirurgie bei Durchflußsonden zur Anwendung.

3.4.2.1 Stickstoff:

Flüssiger Stickstoff (Siedepunkt -196^{o}C) wird wegen seiner hohen Kälteleistung vor allem in der Kryochirurgie bei Kältesonden in überwiegendem Maße verwendet. Mit Stickstoffsonden werden Temperaturen bis zu -196^{o}C erreicht. Neben der Verwendung bei Durchflußsonden (siehe 3.5) können auch direkte Stickstoffvereisungen durchgeführt werden.

Das direkte Aufsprühen von flüssigem Stickstoff gewährleistet in einfacher Weise einen idealen Gewebskontakt, ohne daß eine Formanpassung der Spraydüse an das zu frierende Objekt nötig ist (Siegel,Schrott). Hamlin verwendet ein Stickstoffspray zur direkten Vereisung bei der Entfernung oberflächlicher Meningiome. Leicht auswechselbare Schutzzylinder am Kryospray erlauben eine gute örtliche Begrenzung der Kältewirkung, und durch Regulierung des Stickstoffstroms über ein Reduzier- und Sperrventil (verschieden kaltes Gas und verschieden viel flüssiger Stickstoff) kann die Kälteapplikation so dosiert werden, wie es für viele Eingriffe ausreichend ist (Hamlin).

3.4.2.2 Kohlensäure:

Kohlensäure ist verflüssigtes Kohlendioxid. Es kommt in Stahlflaschen auf den Markt und steht bei Raumtemperatur unter einem Druck von 60 atm. Läßt man die Kohlensäure durch ein Reduzierventil ausströmen, so verdampft sie und kühlt hierbei auf -57°C ab. Dabei erstarrt ein Teil zum sogenannten Kohlensäureschnee, der sich bei weiterer Sublimation auf -78,5°C abkühlt (Stuart). Gepreßter Kohlensäureschnee kommt als Trockeneis auf den Markt (Temperatur -80°C). Wie schon oben (3.1.1) erwähnt, finden Kohlensäureschnee und Trockeneis bei Kältesonden als Kühlmittel in Wärmeaustauschern Verwendung. Kohlensäure wird bei Sonden auch als zirkulierendes Kühlmittel verwandt (Hass, Taylor). Hierbei resultieren Sondenspitzen-

temperaturen von ca. -78°C. Mischt man Kohlensäure mit Aceton, so erhält man eine Kältemischung von ca. -100°C (Dorn).

3.4.2.3 Lachgas:

Auch Stickoxydul,(N_2O; Siedepunkt -88°C) unter dem Namen Lachgas bekannt und als sehr ungiftiges Narkosemittel weit verbreitet, wird bei Kältesonden verwendet. Lachgas kann leicht unter Druck verflüssigt werden und ist,in Flaschen gelagert, praktisch unbegrenzt haltbar. Bei Verwendung von Lachgas können Sondenspitzentemperaturen bis zu -90°C erreicht werden (Wright, Riggi, Sesia). Sesia verwendet eine Lachgassonde zur Kältechirurgie der Prostata. Um den gleichen Effekt wie bei Stickstoffvereisungen zu erreichen, muß allerdings bis zu 20 Minuten länger gekühlt werden. Der Vorteil der Verwendung von Lachgas im Vergleich zu Stickstoff besteht in den geringen Kosten für die Apparatur und das Gas, einer leichteren Handhabung, sowie einem kleineren Versorgungsproblem, da N_2O für die Anästhesiologie vorrätig ist.

3.5 DAS GRUNDPRINZIP EINER DURCHFLUSSONDE:

Unabhängig von der Art des verwendeten Kühlmittels ist der prinzipielle Aufbau bei allen Durchflussonden gleich. Das Kühlmittel wird unter Druck aus einem Reservoir der Sondenspitze zugeleitet, von wo es, nach erfolgtem Wärmeaustausch

mit dem die Sondenspitze umgebenden Gewebe,entweder in einen Auffangbehälter gelangt, oder nach erneuter Kühlung wieder zur Sondenspitze gepumpt wird. Als entscheidender Parameter für die Fließrate des Kühlmittels muß der Kühlmittelüberdruck im Sondensystem reguliert werden können. Die Fließrate bestimmt neben der Kühlmitteltemperatur die effektive Temperatur der Sondenspitze. Zur Konstruktion des Sondenschafts hat sich vor allem die Anordnung konzentrischer Röhren durchgesetzt. In einem Edelstahlrohr, das meist aus einer Injektionsnadel gefertigt wird, deren distales Ende verschlossen ist und die Sondenspitze bildet, wird ein zweites etwas kürzeres Rohr mit kleinerem Durchmesser befestigt. Durch dieses innere Rohr wird das Kühlmittel unter Druck der Sondenspitze zugeleitet, von wo es durch den ringförmigen Zwischenraum zwischen äußerem und innerem Rohr zurückfließen kann (Abb. 5a).

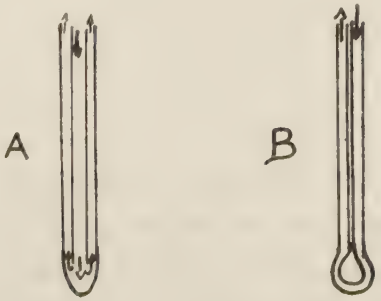


Abb.5: Konstruktion des Sondenschafts
A) Konzentrische Röhren, B) U-förmige Anordnung

Eine andere Möglichkeit zur Konstruktion des Sondenschafts ist die Verwendung einer U-förmig gebogenen Kanüle, bei der der eine Schenkel der Zuleitung und der andere Schenkel der Ableitung des Kühlmittels dient (Abb.5b). Will man die Kühlung des Gewebes auf die Sondenspitze beschränken, so muß für eine ausreichende Wärmeisolation des Sondenschafts gesorgt werden (siehe hierzu 4.1.2), da dieser durch das zurückströmende noch kalte Kühlmittel ebenfalls abgekühlt wird. Um dies zu verhindern, kann bei Sonden, die durch den Joule-Thomson-Effekt gekühlt werden, das komprimierte noch ungekühlte Gas auch durch das äußere Rohr bei konzentrischer Anordnung des Sondenschafts geleitet werden (Abb.6).

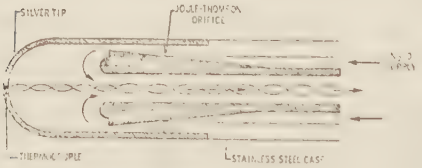


Abb.6: Längsschnitt der N_2O-Sonde von Wright.

Der Vorteil einer derartigen Anordnung besteht darin, daß das zufließende komprimierte Gas als Isolation des Sondenschafts wirkt und sich so eine weitere Isolierung desselben erübrigt. Dadurch kann der Sondenschaft in seinem Durchmesser kleiner gehalten werden.

3.6 THERMOELEKTRISCHE KÜHLUNG:

Eine prinzipiell verschiedene und vielversprechende Möglichkeit der Kälteerzeugung von Kältesonden ist die thermoelektrische Kühlung nach Peltier.

3.6.1 Grundprinzipien der Thermoelektrik:

Die beiden wichtigsten thermoelektrischen Effekte sind der Seebeck-Effekt, der besagt, daß eine Potentialdifferenz registriert werden kann, wenn eine Verbindungsstelle zwischen zwei verschiedenen Leitern erwärmt wird, und der Peltier-Effekt, durch den eine Verbindungsstelle zwischen zwei verschiedenen Leitern - wird sie vom Strom durchflossen - je nach der Stromrichtung Wärme absorbiert oder abgibt.

3.6.1.1 Seebeck-Effekt:

1821 entdeckte der deutsche Physiker Thomas J. Seebeck die Existenz von thermoelektrischen Strömen bei der Beobachtung elektromagnetischer Effekte an geschlossenen Kreisläufen von Wismuth-Kupfer und Wismuth-Antimon-Verbindungen. Seebecks Experimente zeigten, daß eine elektromotorische Kraft, die einen fortlaufenden elektrischen Strom anzeigt, registriet werden kann, sobald die Verbindungsstellen von zwei verschiedenen Metallen, die einen geschlossenen Kreislauf bilden, verschiedenen Temperaturen ausgesetzt werden. Hierbei hängt die Richtung und die Größe dieser "Seebeck-Spannung" von der Temperatur der

Verbindungsstellen sowie vom verwendeten Material ab (Benedikt). Der Seebeck-Effekt findet vor allem bei der Temperaturmessung mit Thermoelementen seine Verwendung (siehe hierzu 4.3.1).

3.6.1.2 Peltier-Effekt:

14 Jahre nach der Entdeckung Seebecks fand der französische Uhrmacher Jean-Charles Peltier einen weiteren thermoelektrischen Effekt:

Eine von einem elektrischen Gleichstrom durchflossene Kontaktstelle zweier verschiedener Leiter A und B kühlt sich ab oder heizt sich auf, je nach der Stromrichtung. Den Peltier-Effekt kann man als Ergebnis der Passage von Ladungsträgern über die Verbindung von zwei verschiedenen Metallen erklären (Hayward). Die Potentialenergie von Ladungsträgern ist in verschiedenen Metallen verschieden hoch. Daraus folgt, daß beim Übergang von Ladungsträgern von der Potentialenergie des einen Leiters auf die Potentialenergie des anderen Leiters Wärme (innere kinetische Energie) entweder absorbiert wird, oder in die unmittelbare Umgebung abgegeben wird,um den Energiegehalt konstant zu halten. Bewegt sich nun ein Ladungsträger von einem Metall A zu einem Metall B, so absorbiert er an der Verbindung A-B Energie, die er dann, wenn er sich von B nach A bewegt, wieder abgibt, womit der Kreislauf wieder geschlossen ist. Die Höhe dieses Energiewechsels ist an beiden Verbindungen gleich, nur die Richtung ist ent-

gegengesetzt. Als Folge davon würde sich in diesem Fall die Verbindung A-B abkühlen, während sich B-A erwärmt. Heute erscheinen uns der Seebeck-Effekt und der Peltier-Effekt komplementär, doch wurden sie zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung nur unvollständig verstanden. Erst 1857 zeigten Lord Kelvin und darauf William Thomsen die exakte Beziehung und sie postulierten einen dritten kleinen thermoelektrischen Effekt, welcher durch die thermalen Gradienten in Leitern verursacht wird, den Thomson-Effekt.

3.6.1.3 Thomson-Effekt:

Der Thomson-Effekt betrifft die reversible Wärmeentstehung bzw. Absorption, wenn immer ein elektrischer Strom einen einzelnen homogenen Leiter, über den ein Temperaturgradient aufrecht erhalten wird, durchströmt (Manual on the use of thermocouples in temperature measurement). Dies ist davon unabhängig, ob der Strom von außen angelegt wird oder im Leiter selbst entsteht. Die absorbierte oder erzeugte"Thomson-Wärme" pro Volumeneinheit eines Leiters ist proportional zum Temperaturunterschied und zum Strom. Der Thomson-Effekt darf nicht mit der Joul'schen Erwärmung eines stromdurchflossenen Leiters,welche ein irreversibler Prozeß ist, verwechselt werden.

Thermodynamisch sind alle drei obengenannten thermoelektrischen Effekte reversibel und miteinander verbunden. Ihre Größe hängt von der Anzahl freier Ladungsträger und ihren Energiegehalten in verschiedenen Materialien ab (Goldsmid).

3.6.2 Verwendete Materialien:

Nahezu 100 Jahre gerieten diese Phänomene in Vergessenheit, weil die zu der damaligen Zeit bekannten Materialien eine maximale Ausbeute von nur 5% der investierten Energie brachten (Dondey, pers.Mitt.). Heute benützt man als thermoelektrische Materialien hauptsächlich Halbleiter auf der Basis Wismuttellurid. Durch verschiedene Dotierungen erhält man p- und n-leitende Halbleiter von etwa gleich großer, aber entgegengesetzt gerichteter Thermokraft. Die elektrische- und die Wärmeleitfähigkeit der beiden Materialien ist ungefähr gleich groß (Schnell). N-leitende Halbleiter kann man sich mit einer Oberzahl an freien Elektronen vorstellen, während p-leitende zu wenig Elektronen haben. In n-leitenden Halbleitern sind die Ladungsträger negativ, in p-leitenden positiv. In beiden Typen von Halbleitern ist die Dichte der Ladungsträger wesentlich geringer als die normalen metallischen Leiter (Abb.7) (Ott). Bei p-leitenden Halbleitern resultiert der Obergang von Ladungsträgern vom Metall zum Halbleiter in einer Kühlung und der Obergang vom Halbleiter - Metall in einer Erwärmung (Abb.8b). Bei gleicher Stromrichtung haben diese Wärme-Kälte-Effekte an den Verbindungsstellen von n-leitenden Halbleitern die entgegengesetzte Richtung (Abb.8a).

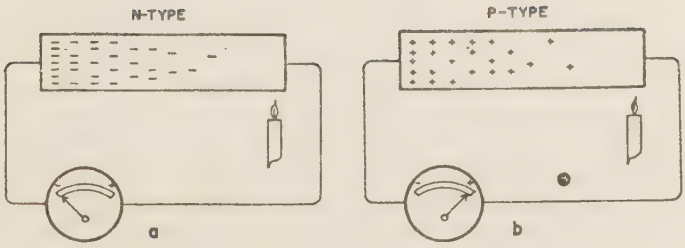


Abb.7: Seebeck-Effekt: Die durch Erwärmung verursachte Bewegung der Elektronen in Halbleiter-Materialien.
a) n-leitender Halbleiter
b) p-leitender Halbleiter
(nach Ott).

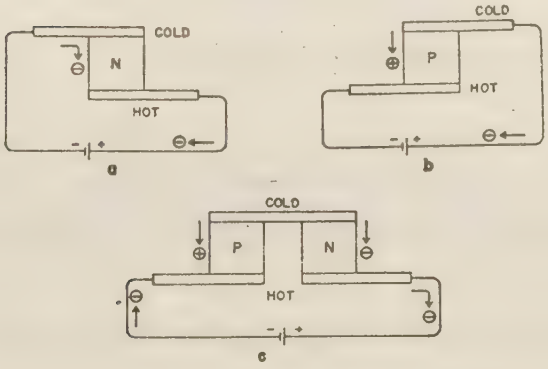


Abb.8: Eine angelegte Spannung zwingt die Elektronen durch Halbleitermaterial zu fließen, wobei auf der einen Seite Wärme absorbiert und an der anderen Seite wieder abgegeben wird (Ott).

3.6.3 Aufbau einer Peltier-Batterie:

Kombiniert man einen p-leitenden Halbleiter mit einem n-leitenden Halbleiter durch aufgelötete Metallstäbe zu einem geschlossenen Kreislauf, so erhält man ein Peltier-Element mit einer warmen und einer kalten Seite (Abb.8c). Derartige U-förmige Peltier-Elemente werden elektrisch in Serie und thermisch parallel geschaltet, d.h. alle kalten Kontaktstellen befinden sich auf der einen Seite und alle warmen auf der anderen (siehe Abb.9).

Abb.9: Aufbau einer Peltier-Batterie. Halbleitermaterial: Wismuttellurid (Bi_2Te_3) oder Legierungen von Wismuttellurid und Wismutselenid bzw. Antimontellurid. p-Dotierung z.B. Te, Se oder Pb, n-Dotierung z.B. AgJ, CuBr oder HgCl. - Dp = Deckplatte, Kl = Klebeschicht, elektr. isolierend, Ku = Kupferbrücken, Hb = Halbleiter. P, n; Gp = Grundplatte (nach Schnell).

Die so entstandene Peltier-Batterie wird nun über eine elektrisch isolierende,aber wärmeleitende Schicht mit Deckplatten versehen. Die Zwischenschicht muß elastisch genug sein, um die bei der einseitigen Abkühlung während des Betriebs auftretenden starken mechanischen Kräfte aufzufangen. Die warme Seite der Batterie muß auf einer

konstanten Temperatur gehalten werden, entweder durch Ventilation oder durch Zirkulation einer Flüssigkeit. Wird die normale Seite bei Normaltemperatur gehalten, so kann eine gut gebaute Peltierbatterie auf diese Weise eine maximale Temperaturdifferenz von der warmen zur kalten Seite von ca. 60 - 70°C erreichen (Hayward, Schnell, Ott). Zieht man die unvermeidbaren Verluste ab, so kann man bei einer Temperatur der warmen Seite von 20°C ohne weiteres Temperaturen bis zu -30°C an der kalten Seite erreichen. Bei Verwendung von Kaskadenschaltungen (Abb. 10) können noch tiefere Temperaturen erzeugt werden.

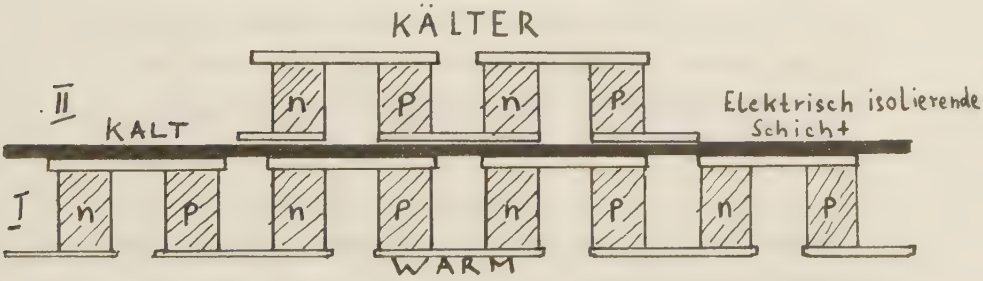


Abb. 10: Kaskaden-Schaltung.

Bei derartigen Kaskadenschaltungen wirkt die kalte Seite der ersten Lage als Wärmeaustauscher für die warme Seite der zweiten Lage. Dies kann noch weitergeführt werden,und so wurden schon Kühler mit 10 Lagen hergestellt (Hayward). Auf diese können Temperaturunterschiede von warmer zu kalter Seite von über 100°C erreicht werden. Doch fällt die durch jede einzelne Lage weiter erhöhte Temperaturdifferenz plötzlich steil ab. Dies ist auf veränderte Materialeigenschaften bei tieferen Temperaturen sowie durch den unvollständigen Wärmeaustausch zwischen den einzelnen Lagen bedingt (Hayward).

3.6.4 Anwendungsmöglichkeiten bei Kältesonden:

Peltier-Elemente können gut verwendet werden bei direktem Kontakt mit der zu kühlenden Struktur, wie zum Beispiel bei der Kühlung der Gehirnoberfläche. Hierbei wird die kalte Seite der Peltier-Elemente direkt mit der zu kühlenden Struktur in Verbindung gebracht. Die Konstruktion von Peltier-Sonden zur Kühlung subkortikaler Strukturen bereitet noch heute aus drei verschiedenen Gründen große Schwierigkeiten:

1) Die als Peltier-Elemente verwendbaren Legierungen sind zu spröde, um sie in kleinere Stücke als 1 mm mal 1 mm zu schneiden (Stuart et al). Dies hat zur Folge, daß die kleinst möglichen Abmessungen einer Peltiersonde mit einem n- und einem p-leitenden Schenkel, welche bis auf

ihre wirksamen Verbindungen isoliert ist, mindestens 2,5 x 2 mm beträgt.
2) Wenn die eine Verbindungsstelle kalt ist, so ist die nächste, die sich im Abstand von ca. 1 bis 3 mm davon befindet,warm. Dadurch eine Peltier-Sonde, die sich im Gehirn befindet, im Abstand von einigen Millimetern einen kalten und einen warmen subkortikalen Stimulus erzeugen.
3) Bei Sonden,die aus Legierungen mit sehr kleinem Durchmesser bestehen, vermehrt der angestiegene Widerstand die Joul'schen Wärmeverluste, ohne daß der Peltier-Effekt ansteigt (Stuart et al).

Inzwischen werden Peltier-Sonden zur Kühlung subkortikaler Strukturen in zwei verschiedenen Variationen angewandt.
1) Die kalte Seite der Peltier-Elemente wird direkt mit einem gut wärmeleitenden Draht (z.B. Silberdraht) verbunden und nur dieser Draht wird in die Tiefe des Gehirns eingeführt (Stuart et al, Hayward).
2) Ein flüssiges Kühlmittel wird an den Peltier-Elementen vorbeigeleitet und gelangt von da - gekühlt - ganz nach dem Prinzip von Durchflussonden zur Sondenspitze,von wo es rezirkuliert (Dondey, pers.Mitt.).

3.6.5 Vor- und Nachteile von thermoelektrischen Kältesonden:

Der Vorteil von Peltier-Sonden liegt nicht in großer Kühlleistung und guter Leistungsziffer, sondern vor allem in ihren günstigen Abmessungen sowie der leichten Regulationsmöglichkeit der Kälteleistung und damit der Temperatur. Die kleinen Abmessungen sind, aus verständlichen Gründen, vor allem in der Neurophysiologie und Neurochirurgie von großer Bedeutung, wenn es darauf ankommt, ein Gebiet von nur einigen mm^3 Nervengewebe auf eine bekannte Temperatur zu bringen. Der bedeutenste Vorteil aber ist die leichte Regulierbarkeit. Wie bei einem Heizwiderstand die Wärmeleistung nur vom Strom abhängt, so ist bei der Peltierkühlung die Kälteleistung eine direkte Funktion des die Peltier-Batterie durchfließenden Stroms. Regeltechnisch besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen der Temperaturregelung mit einem Heizwiderstand oder mit einer Peltier-Batterie. Dadurch ist es möglich, alle bekannten Temperaturregelvorrichtungen ohne Schwierigkeiten zu übernehmen. Wegen der geringen Wärmekapazität einer Peltier-Batterie kann schon mit Hilfe einer einfachen An-Aus-Regelung mit Hilfe eines Kontaktthermometers und nachfolgendem Relais eine Genauigkeit von +/- 0.1°C erreicht werden (Schnell).

Wie schon oben dargelegt, bereitet es einige Schwierigkeiten

Peltier-Sonden zu konstruieren, bei denen nur die Spitze einer langen wärmeisolierten Sonde gekühlt wird. Die Leistungsziffer (das Verhältnis von Kälteleistung zur benötigten elektrischen Energie) einer Peltier-Batterie wird durch die in beiden Leitern entstehende Joul'sche Wärme, sowie durch die Wärmeleitung von der warmen zur kalten Kontaktstelle stark reduziert. Zusätzlich entstehen starke Verluste durch die erhöhten elektrischen Widerstände an den Kontaktstellen, durch äußere Wärmeleitung und durch Wärmewiderstände bei der Anbringung von Deckplatten. Durch diese Effekte beträgt die Leistungsziffer einer bei Raumtemperatur betriebenen Peltier-Batterie maximal etwa 13% der Leistungsziffer einer Carnot-Maschine (Schnell). Zudem liegt die maximal erreichbare Temperaturdifferenz im Bereich von ca. $60^{o}C$, sofern keine komplexen Kaskadenschaltungen verwendet werden. Selbst bei Verwendung letzterer können kaum Temperaturdifferenzen von mehr als $100^{o}C$ erreicht werden. (Hayward).

4. GRUNDSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN ZUR KONSTRUKTION VON KÄLTESONDEN:

Die Konstruktion einer Kältesonde wird in erster Linie durch den beabsichtigten Einsatzzweck bestimmt. So ist es bei Kältesonden zur Kühlung begrenzter Gehirnbezirke eine Voraussetzung, die Sondenabmessungen so gering wie möglich zu halten, um eine Schädigung des Gewebes durch das Einführen der Sonde weitgehend zu vermeiden. Das verwendete Material zur Herstellung der Sonde muß für tiefe Temperaturen geeignet sein, sowie so stabil sein, daß es den im Sondensystem vorkommenden Drucken ohne weiteres standhält und sich auch beim Einbringen in das Gewebe nicht verformt. Desweiteren muß die Sonde sterilisiert werden können. Meistens verwendet man hierzu Injektionskanülen aus Edelstahl, die den Vorteil haben, daß sie in verschiedensten Größen erhältlich sind und deshalb nicht mehr eigens hergestellt werden müssen. Die zu- und ableitenden Schläuche für das Kühlmittel müssen auch bei tiefen Temperaturen biegsam sein und den vorkommenden Drucken widerstehen. Hierzu eigenen sich besonders Polyäthylen-Schläuche.

4.1 SONDENEIGENSCHAFTEN, DIE AN DER FORMATION DES KÄLTEHERDES BETEILIGT SIND:

Der Kühleffekt einer Kältesonde wird durch verschiedene Faktoren beeinflußt. Hierbei spielen drei Dinge eine wesentliche Rolle. Dies sind:

1) die Sondenkonfiguration insbesondere die geometrischen Eigenschaften der aktiven (kühlenden) Teile der Sonde,

2) die Fließrate des Kühlmittels in Beziehung zu sondenspezifischen Parametern,

3) das Fließverhalten (Viskosität) sowie die Temperatur und die Wärmekapazität des verwendeten Kühlmittels.

4.1.1 Sondenkonfiguration:

Grundsätzlich bestehen folgende geometrische Variationsmöglichkeiten bei Kältesonden (Byck), wobei nur die Konfiguration der kühlenden Teile der Sonde maßgeblich ist:

1) Punktförmige bzw. nulldimensionale Sonden zur Kühlung eines kleinen Gewebestücks an der Oberfläche oder in der Tiefe des Gehirns,

2) linienförmige bzw. 1-dimensionale Sonden zur Kühlung eines Gewebezylinders (z.B. Sonden bei denen der Schaft nicht bzw. ungenügend isoliert wurde),

3) flächenförmige oder 2-dimensionale Sonden zur Kühlung der Oberfläche des Gehirns. Hierher gehören auch Sonden,

die zwar nicht gänzlich flach sind, aber einen Kälte-Herd in Form einer ebenen Fläche in der Tiefe des Gehirns erzeugen.
4) massive oder 3-dimensionale Sonden, die entweder eine spezielle Ausführung von 1-dimensionalen Sonden darstellen oder aus verschiedenen 1-dimensionalen Sonden bestehen, die so angeordnet sind, daß ein gleichförmiger Kälteherd in einem größeren Gewebebezirk erzeugt werden kann.

4.1.2 Sondenisolation:

Um den Kühleffekt auf die Sondenspitze zu beschränken, muß im Bereich des Sondenschafts für eine geeignete Isolation gesorgt werden. Bei den ersten Modellen der Kältesonden von Cooper und Skinner wurde ein elektrisch leitendes Kupferkabel mit einem großen Temperatur-Widerstandskoeffizienten als Heizspirale um den Sondenschaft gewickelt, der auf diese Weise ständig auf Körpertemperatur"aufgeheizt" wurde. Zwar kann auf diese Weise der Sondenschaft ständig auf Körpertemperatur gehalten werden, doch kann es zu Interferenzen des Heizstroms mit dem umliegenden Nervengewebe kommen. Andere Autoren (Benita, 1972) versuchten anfänglich eine Isolation von mehreren Lackschichten, mit denen der Sondenschaft überzogen wurde,

doch konnte mit dieser Methode keine exakte Isolation erzielt werden. Andere Autoren (Banet) verwendeten einen eng am Sondenschaft sitzenden Polyäthylen-Schlauch oder der Sondenschaft wurde emailiert (Hammel,1960). Diese Art der Isolation ist genügend effektiv wenn nur geringe Kühlgrade erzielt werden sollen. Kwan plazierte eine mit Teflon überzogene Spirale aus Edelstahl in den ringförmigen Zwischenraum zwischen dem Sondenschaft und einer Metallumhüllung des selben. Doch konnte hiermit die Wärmekonduktion entlang des Schafts nicht vollkommen verhindert werden (siehe Isothermen in 6.2.6). Am meisten durchsetzen konnte sich die Vakuumisolation, die heutzutage nahezu ausschließlich als Isolationsform verwendet wird. Hierbei wird der ganze Sondenschaft von einer Metallumhüllung umgeben. Zwischen diesem "Metallmantel" und dem eigentlichen Schaft der Sonde befinet sich das Vakuum. Zur Aufrechterhaltung dieses Vakuums ist allerdings der ständige Betrieb einer Vakuumpumpe unumgänglich, doch kann mit dieser Methode eine vollständige Isolation des Sondenschafts auch bei tiefen Temperaturen erreicht werden. Abb. 11 zeigt die Isothermen von zwei Sonden, die sich nur durch die Art der verwendeten Isolation unterscheiden.

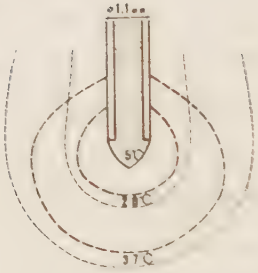


Abb.11: Vergleich der Isothermen bei Kühlung mit zwei verschiedenen Sonden mit gleichem Durchmesser: Die eine Sonde (dünngestrichelte Linien) ist durch einen Lacküberzug isoliert, die andere Sonde (dickgestrichelte Linien) durch einen Vakuummantel (nach Benita, 1972).

4.1.3 Sondenspitze:

Neben der Form der Sondenspitze (siehe 4.1.1) ist die Oberflächengröße der nichtisolierten Sondenspitze von Bedeutung, da die Größe des Kälteherds in direkter Beziehung zur Größe der Sondenspitze steht (siehe hierzu 5.1.4). Als Materialien zur Konstruktion der Sondenspitze müssen Stoffe verwendet werden, die eine gute Wärmeleitfähigkeit besitzen und darüberhinaus einer eventuellen elektrolytischen Zersetzung im Gewebe widerstehen. Hier haben sich vor allem Silber oder Gold bewährt.

4.1.4 Fließrate des Kühlmittels in Beziehung zu sondenspezifischen Parametern:

4.1.4.1 Oberdruck im Sondensystem:

Der Kühlmittelüberdruck im Sondensystem, der maßgeblich an der Fließrate des Kühlmittels beteiligt ist, wird entweder durch den Anschluß des Vorratsbehälters an eine Druckgasflasche oder über eine spezielle, regulierbare Hochdruckpumpe erzeugt. Die Fließrate des Kühlmittels und damit der Kühlgrad der Sonde wird durch Veränderung des Kühlmittelüberdrucks reguliert. Bei Anschluß an eine Druckquelle (z.B. Stickstoffgas) geschieht dies über einen variablen Druckregulator, der an die Druckquelle angeschlossen ist. Bei Verwendung komprimierter Flüssigkeiten als Kühlmittel kann der Druck auch durch Erwärmung des Kühlmittels erhöht werden. Hierzu wird eine Heizquelle im Flüssigkeitssystem der Sonde untergebracht die, über einen Druckmesser angeschlossen, bei Unterschreiten eines bestimmten optimalen Drucks automatisch das Kühlmittel erwärmt, wodurch es zu einem erneuten Druckanstieg kommt. Der maximal verwendbare Kühlmittelüberdruck wird durch die Erfordernisse für ein leichtes Gewicht sowie der Biegsamkeit der zu- und abführenden Leitungen limitiert.

4.1.4.2 Durchmesser der Kühlmittelleitungen:

Dem Durchmesser der Zu- und Abflußröhren im Bereich des Sondenschafts sind durch das Bestreben, den Sondenschaft möglichst klein zu halten, enge Grenzen gesetzt. Hierbei

ist aber zu beachten, daß nach der Hagen-Poiseuill'schen Gleichung die Geschwindigkeit, d.h. die in der Zeiteinheit durch den Rohrquerschnitt fließende Volumenmenge direkt proportional der Druckdifferenz sowie der vierten Potenz des Radius sowie umgekehrt proportional zur Länge des Rohrs sowie dem Viskositätskoeffizienten der Flüssigkeit ist (Stuart, Klages).

4.2 DIE WAHL DES GEEIGNETEN KÜHLMITTELS:

4.2.1 Anforderungen an ein Kühlmittel für die Verwendbarkeit bei Kältesonden:

Neben den inneren Abmessungen der Sonde und dem zur Verfügung stehenden Druck wird die Fließrate des Kühlmittels durch seine Viskosität bestimmt. Um die Sondenabmessungen möglichst gering zu halten, ist es erstrebenswert, ein Kühlmittel mit einer möglichst geringen Viskosität bei tiefen Temperaturen und einer möglichst hohen Wärmekapazität pro Volumeneinheit (nicht Wärmekapazität pro Masse wie üblicherweise angegeben) zu verwenden. Zusätzlich sollte ein ideales Kühlmittel möglichst untoxisch sein und nicht brennbar sein sowie eine gute Materialverträglichkeit besitzen. Desweiteren muß der Gefrierpunkt des Kühlmittels unter der tiefsten im gesamten Sondensystem vorkommenden Temperatur liegen.

Natürlich wird die Wahl des geeigneten Kühlmittels in erster Linie durch den Anwendungsbereich und damit durch den erwünschten Temperaturbereich bestimmt.

4.2.2 Verschiedene Kühlmittel:

So gelangt in der Kryochirurgie, abgesehen von einigen Versuchen mit Argon (Siedepunkt $-187^{o}C$) durch Blackwood vor allem die hohe Kälteleistung des flüssigen Stickstoffs (Siedepunkt $-196^{o}C$) zur Anwendung. Daneben wird auch Lachgas und Kohlendioxid verwendet.
Kommt es nicht darauf an, möglichst tiefe Temperaturen zu erreichen, so können andere Kühlmittel, welche leichter verfügbar und billiger als flüssiger Stickstoff sind, verwendet werden. Neben der Verwendung von gekühltem Alkohol oder Wasser konnte sich zur reversiblen Kälteblockade vor allem Freon bzw. Frigen (Dichlordifluorurethan) durchsetzen. Freon wird industriell in Kältemaschinen verwendet und ist als $Freon^{12}$ (Siedepunkt $-30^{o}C$) bzw. $Freon^{14}$ (Siedepunkt $-40^{o}C$) erhältlich. Freon zeichnet sich durch eine niedrige initiale Viskosität sowie eine flache Viskositäts-Temperaturkurve aus. Daneben ist es relativ untoxisch, vollkommen unbrennbar, und es besitzt eine sehr gute Materialverträglichkeit. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Siedepunkte verschiedener verwendbarer Kühlmittel, bezogen auf den normalen Luftdruck von 760 Torr.

Äthyläther	+34.5°C
Äthylalkohol	+78.3°C
Butan	- 0.5°C
Propan	-45 °C
Lachgas	-89 °C
Kohlendioxid	-79 °C
Freon^{12}	-30 °C
Freon^{14}	-40 °C
Stickstoff	-196 °C
Argon	-187.9°C
Helium	-269 °C

Tabelle 2: Siedepunkte in °C bezogen auf 760 Torr.

4.3 MÖGLICHKEITEN DER TEMPERATURMESSUNG BEI KÄLTESONDEN:

Eine unerläßliche Voraussetzung für die exakte Erfassung von Kältereizen und -wirkungen im Gewebe ist die genaue Erfassung der Temperatur. Die Hauptanforderung an Temperaturmeßgeräte für die Verwendung bei Kältesonden sind vor allem möglichst geringe Abmessungen sowie eine hohe Empfindlichkeit,selbst für geringste Temperaturschwankungen. Zu dem müssen sie selbstverständlich für die Verwendung bei tiefen Temperaturen geeignet sein. Temperaturfühler werden

gewöhnlicherweise an verschiedenen Stellen bei Kältesonden eingebaut, so zumindest im Bereich des Sondenschafts und der Spitze, so daß es möglich ist, während des Kühlvorgangs die tatsächlich erreichte Temperatur fortlaufend zu messen. Für diese Zwecke kommen heute vor allem Thermoelemente und Widerstandsthermometer in Frage.

4.3.1 Thermoelemente:

4.3.1.1 Meßprinzip:

Grundlage der Temperaturmessung mit Thermoelementen ist der Seebeck-Effekt (siehe auch 3.6.1.1). Verbindet man zwei Drähte (Thermodrähte) aus verschiedenen Metallen oder Legierungen an ihren beiden Enden miteinander zu einem "Thermokreis" und setzt beide Verbindungsstellen verschiedenen Temperaturen aus, so tritt an einer beliebig gewählten Trennstelle des Thermokreises eine elektromotorische Kraft (= Thermospannung) auf; die Höhe der Thermospannung hängt von den verwendeten Werkstoffen sowie vom Temperaturunterschied zwischen den beiden Verbindungsstellen ab (Flügge). Ist die Temperatur der einen Verbindungsstelle bekannt (Vergleichstemperatur), so ist die gemessene Thermospannung ein Maß für die Temperatur der anderen Verbindungsstelle, der "Meßstelle" (Meßtemperatur). Die Thermospannungskurve (Abb.12) eines beliebigen Thermopaares erhält man, wenn man die sich bei einer konstanten Vergleichstemperatur ergebende

Thermospannung als Funktion der Meßtemperatur aufträgt.

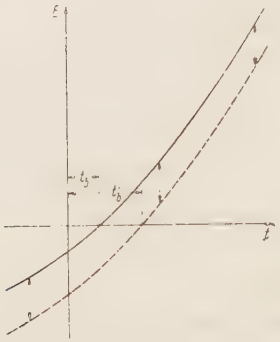


Abb.12: Thermospannungskurven mit den Bezugstemperaturen tb und t'b (nach Flügge).

Die Thermospannung ist stets 0, wenn die Meßtemperatur mit der gewählten Vergleichstemperatur (Bezugstemperatur der Thermospannungskurve) übereinstimmt. Beim Obergang auf eine andere Bezugstemperatur (z.B. von tb auf t'b in Abb.12) verschiebt sich die Thermospannungskurve parallel in Richtung zur Thermospannungsachse und schneidet die Temperaturachse bei der neuen Bezugstemperatur. Als Bezugstemperatur, die auch der Justierung der Meßgeräte zugrunde gelegt wird, wählt man vorwiegend $0^{o}C$, aber auch $20^{o}C$ oder $50^{o}C$ (Flügge).

4.3.1.2 Messung der Thermospannung:

Die Thermospannung wird mit Drehspulmillivoltmetern oder mit Kompensationsgeräten gemessen. In den Thermokreis kann, ohne daß sich die Thermospannung ändert, ein dritter Werkstoff (z.B. Kupfer zum Anschluß des Meßgeräts) eingechaltet werden, wenn die beiden Enden der Trennstelle auf gleicher (beliebig hoher) Temperatur liegen. Die Trennstelle der Thermodrähte legt man meist in die Vergleichsstelle und bezeichnet die beiden einseitig miteinander verbundenen Thermodrähte als Thermopaar (siehe Abb.13).

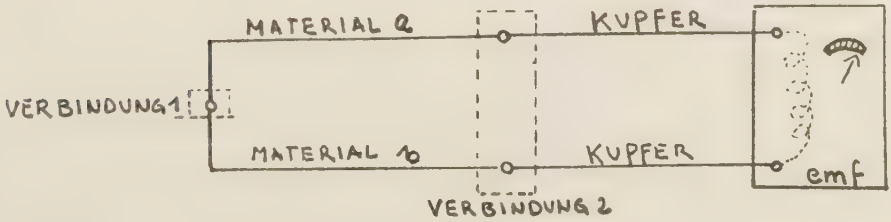


Abb.13: Einfacher Thermokreis. Verbindung 2 ——> Vergleichsstelle Verbindung 1 ——> Meßstelle. emf ——> elektromotorische Kraft. Die Vergleichsstelle wird auf einer konstanten, bekannten Referenztemperatur gehalten (aus Manual.....).

4.3.1.3 Geeignete Thermopaare für die Verwendung bei tiefen Temperaturen:

Grundsätzlich gibt es Thermopaare aus Edelmetall und Unedelmetall-Thermopaare. Edelmetall-Thermopaare sind unempfind-

licher gegen Oxidation, haben einen höheren Schmelzpunkt und lassen sich reiner darstellen. Daraus folgt, daß diese eine höhere obere Verwendungsgrenze und eine höhere Genauigkeit als Unedelmetall-Thermopaare haben. Die Wahl des Thermopaares wird vor allem durch den angestrebten Verwendungszweck bestimmt. In der Kältemedizin bei Temperaturen bis zu -200°C konnten sich vor allem Thermoelemente aus Kupfer-Konstantan (Cu-Konst) durchsetzen. Abb.14 gibt einen Überblick über die Thermospannungskennlinien von Thermopaaren, die zur Messung von Temperaturen unter 0°C geeignet sind (nach Lienweg).

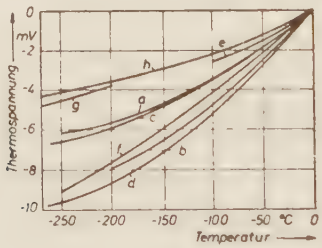


Abb.14: Thermospannungskennlinien in Thermopaaren zur Messung von Temperaturen unter 0°C.
a) Cu-Konstantan NBS 125
b) Fe-Konstantan NBS 125
c) Chromel-Alumel NBS 125
d) Chromel-Konst. NBS 125
e) Platinel II
f) AuCo-AgAu
g) AuFe-Chromel
h) Chromel-AgAu NBS 124

Neben sehr kleinen Thermopaaren, die sich für den Einbau in Kältesonden eignen, werden in der Kälteanwendung der Medizin vor allem Nadel- bzw. Einstich-Thermoelemente verwendet:
Ein dünnes Thermopaar wird in eine Hohlnadel eingebaut und seine Meßstelle mit der Nadelspitze verschweißt. Man kann auch die Hohlnadel selbst als Thermoschenkel benützen (Flügge).

4.3.1.4 Spezielle Ausführungen von Thermoelementen zur Erfassung von Temperaturprofilen im Gewebe:

Nadelthermoelemente werden besonders zu Temperaturmessungen im Gewebe verwendet. Unter Zuhilfenahme von vielen Einzelmessungen werden Isothermen aufgestellt, aus denen die Kälteausbreitung in verschiedenen Abständen von der Kältequelle zu ersehen ist. Zur Aufstellung von derartigen Isothermen wurden auch eine Reihe spezieller Sonden mit mehreren integrierten Thermoelementen entwickelt. Abbildung 15 zeigt die Mikrothermoelementsonde zur Messung der Temperaturgradienten im Gewebe von Grant 1973. 5 Cu-Konstantan-Thermoelemente, welche im Abstand von 3 mm voneinander plaziert sind, mit einem Sechsten an der Nadelspitze, werden in den Nadelschaft einer 22 gage subkutanen Nadel untergebracht. Jedes Thermoelement ist elektrisch und thermisch isoliert. Die elektrischen Signale dieser Thermoelemente werden in einem 12-Kanal-Schreiber

erfaßt. Die Latenzzeit der Thermoelemente ist kleiner als 0.5 sec.

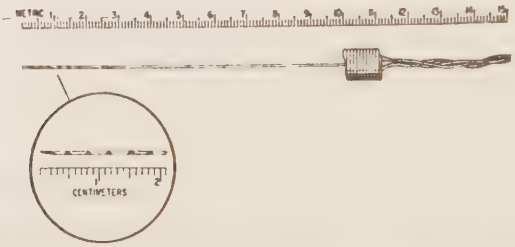


Abb.15: Detail der Mikrothermoelementsonde nach Grant.

Cooper (1965) beschreibt eine spezielle Anordnung seiner Kältesonde mit 5 austauschbaren Cu-Konstantan Thermoelementen (Abb.16). Durch eine Mikrometerschraube können diese 5 Thermoelemente in Schritten von jeweils 0.01 mm bis zu 6 mm von der Sondenspitze entfernt eingestellt werden. 2 dieser Thermoelemente können durch Mikroelektroden ausgetauscht werden, so daß es möglich ist, während der Kühlung sowohl die Temperatur als auch physiologische Aktivitäten fortlaufend aufzuzeichnen.

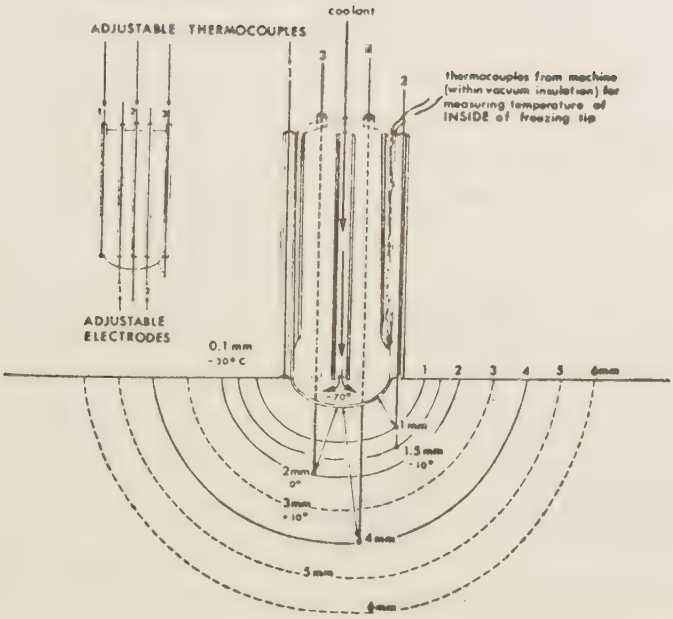


Abb.16: Querschnitt durch die Kältesonde mit eingebauten Mikrothermoelementen. Das gezeigte Temperaturprofil wurde bei einer Läsion im menschlichen Thalamus mit Sondenspitzentemperaturen von -70°C, die drei min. lang aufrecht erhalten wurden, aufgezeichnet (Cooper,1965).

Auch Gill stellte 1970 eine spezielle Sonde mit 4 eingebauten Thermoelementen vor. Anhand dieser Sonde wurde die Kälteausdehnung in verschiedenen Medien untersucht. Die Kälte entsteht durch den Joule-Thomson-Effekt in Verbindung mit der Kühlung von komprimiertem Argon durch einen Wärmeaustauscher (hergestellt von der Hymatic Comp.Ltd.).

An der Sondenspitze befindet sich eine Ausziehung aus inertem nichtwärmeleitendem Plastik, in der 4 Cu-Konstantan Thermoelemente in 0.14 mm Intervallen eingebaut sind (Abb.17).

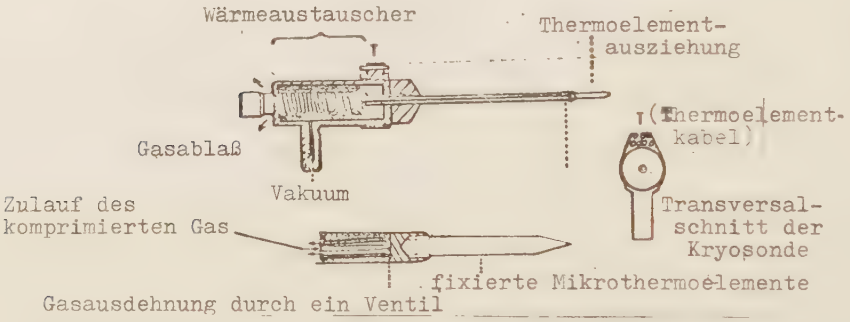


Abb.17: Diagramm der "Hymatic Kryosonde" (Gill).

4.3.2 Widerstandsthermometer:

Neben Thermoelementen sind auch Widerstandsthermometer für die Verwendung bei Kältesonden geeignet. Widerstandsthermometer zeichnen sich vor allem dadurch aus, daß man mit ihnen eine sehr hohe Meßgenauigkeit erzielen kann (bei sehr sorgfältigen Meßungen bis auf +/- 0.001°C), und daß man auch kleine Meßbereiche auf Ausschlaggeräten in einfachen Meßschaltungen ohne zusätzlichen Meßumformer erfaßen kann (Lienweg). Vor allem mit Halbleiterthermo-

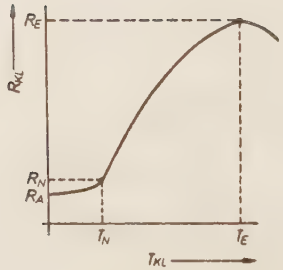
metern (Thermistoren) können Temperaturfühler von extrem kleinen Abmessungen hergestellt werden.

4.3.2.1 Meßprinzip:

Sowohl reine Metalle als auch Halbleitermaterialien ändern ihren Widerstand gesetzmäßig mit der Temperatur. Diese temperaturabhängige Widerstandsänderung kann zu Temperaturmeßungen herangezogen werden. Da sich der Widerstand mit der Temperatur fast nie linear ändert, wird die Beziehung zwischen Temperatur und Widerstand nach matematischen Formeln oder aus experimentell erhaltenen Kennlinien (Grundwertreihen) ermittelt, durch die der Zusammenhang zwischen Temperatur und Widerstandänderung des jeweiligen Meßwiderstands festgelegt ist. Der Widerstand von Metallen nimmt im Allgemeinen mit steigender Temperatur zu, ebenso der Widerstand von Kaltleitern, während der Widerstand von Elektrolyten und Heißleitern mit steigender Temperatur abnimmt (siehe Abb.18).

4.3.2.2 Meßung des Widerstands:

Zur Messung des Widerstands benützt man gewöhnlicherweise eine einfache Brückenschaltung (Abb.19a) oder eine Serienschaltung, bei der die Thermistortemperatur als Funktion zum Abfall der elektromotorischen Kraft nach einem konstanten Widerstand ermittelt werden kann. Hierbei muß die Stromzufuhr konstant gehalten werden (Abb. 19b).



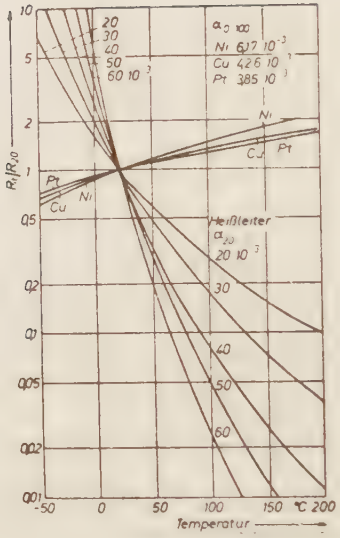


Abb.18: a) Prinzipieller Verlauf des Widerstands eines Kaltleiters abhängig von der Temperatur.

- R_A *Ausgangswiderstand*
- R_N *Nennwiderstand*
- T_N *Nenntemperatur*
- R_E *Endwiderstand*
- T_E *Endtemperatur*

b) Widerstandsverhältnis R_t/R_{20} abhängig von der Temperatur von metallischen Thermometern und von Heißleitern mit Temperaturkoeffizienten α_{20} zwischen 20 x 10^{-3} und 60 x 10^{-3} (α_{20} von Elektrolyten beträgt etwa 20 x 10^{-3}) (nach Lienweg).

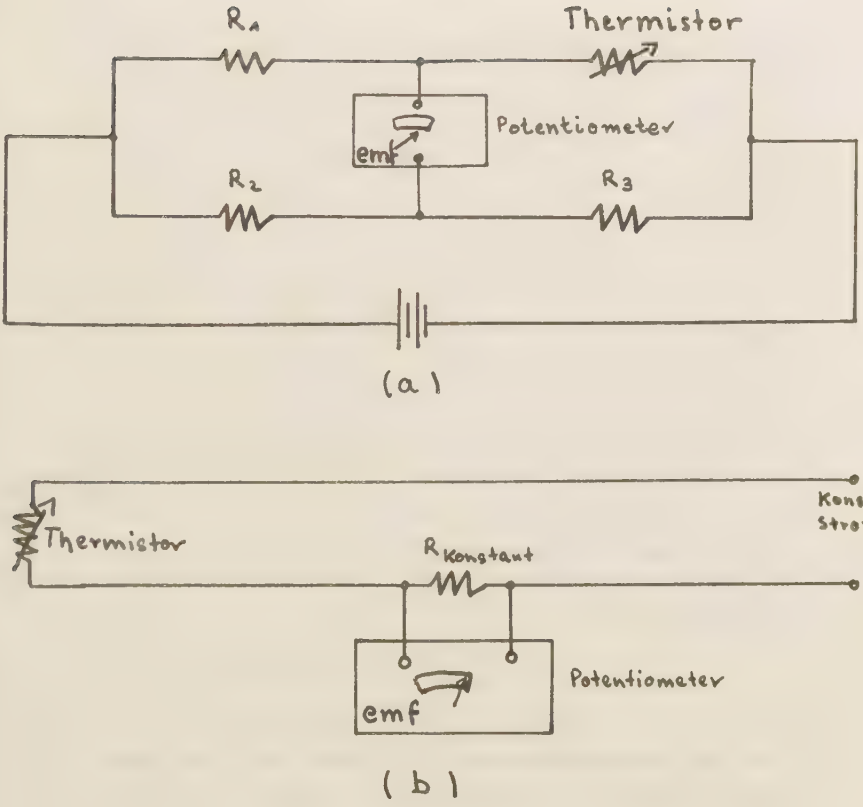


Abb.19: Prinzipielle Schaltung zur Erfassung des Widerstands (nach Benedict)
a) Brückenschaltung
b) Serienschaltung

4.3.2.3 Verwendete Materialien:

Als Werkstoffe für Widerstandsthermometer sind nur solche Materialien geeignet, die ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften in dem zu messenden Temperaturbereich nicht ändern. Ihr Widerstand muß gut reproduzierbar sein und mit der Temperatur gleichmäßig steigen oder fallen. Um störende Einwirkungen zu vermeiden und um eine gute zeitliche Konstanz für die Beziehung zwischen Eingangs- und Ausgangssignal zu erhalten, müssen die Thermometer ausreichend stabilisiert (künstlich gealtert) sein (Flügge). Grundsätzlich gibt es metallische Widerstandsthermometer und Widerstandsthermometer mit Halbleitermeßfühlern.

4.3.2.3.1 Metallische Widerstandsthermometer:

Als besonders geeignete Werkstoffe für metallische Widerstandsthermometer haben sich Platin und Nickel erwiesen. Platin kann im Bereich von -260°C bis 750°C verwendet werden, Nickel wird vorwiegend im Bereich von -60°C bis 150°C verwendet (Flügge).

4.3.2.3.2 Widerstandsthermometer mit Halbleitermeßfühlern:

Die meisten Halbleiter (Heißleiter, Thermistoren = termally sensitive resistors) haben einen hohen negativen Temperaturkoeffizienten ihres Widerstands. Jedoch sind nur wenige hinsichtlich der Temperaturabhängigkeit ihres Widerstandes so stabil, daß sie als Temperaturfühler be-

nützt werden können. Solche Halbleiter, auch Thernewide oder NTC Widerstände genannt, sind bestimmte Metalloxide, wie z.B. Fe_2O_3 mit kleinen Zusätzen von TiO_2 in gezielter Dosierung; NiO, CoO oder deren Kombinationen mit LiO in gezielter Dosierung (Flügge). Der Verwendungsbereich von Thermistoren liegt etwa zwischen -100°C und 300°C; der bevorzugte Bereich bei -40°C und 180°C. Geringe Bedeutung für die Temperaturmessung haben die Kaltleiter (PTC-Widerstände) die hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden sollen. Kaltleiter bestehen aus ferroelektrischen keramischen Werkstoffen (z.B. auf der Basis von Barium und Strontium-Titanat) und haben in einem verhältnismäßig engen Temperaturbereich (Arbeitsbereich) einen sehr großen positiven Temperaturkoeffizienten.

Für die Verwendung bei Kältesonden eignen sich besonders Thermistoren, die in besonders kleinen Abmessungen hergestellt werden können. Neben Nadel-Thermistoren werden Thermistoren vorzugsweise von flachen Scheiben (5 - 15 mm Durchmesser, 3 - 5 mm dick), von Stäbchen (z.B. 2 - 5 mm Durchmesser, 10 - 30 mm lang) oder von kleinen Perlen (z.B. 0.5 mm Durchmesser) hergestellt und vertrieben (Flügge). Besonders letztere eignen sich gut für den Einbau in Kältesonden.

5. DER KÄLTEHERD IM GEWEBE BEI DER ANWENDUNG VON KÄLTESONDEN:

5.1 DIE FORM UND GRÖSSE DES ERZEUGTEN KÄLTEHERDS:

Eine große Anzahl von Autoren haben sich mit dem Problem der Ausbreitung von Kälteherden im Gewebe beschäftigt (Gerlach,1966; Eichler; T.E.Cooper; Gill; J.S.Cooper, 1965;). Die zitierten Autoren konnten übereinstimmend berichten, daß die Art des Gewebes keinen Einfluß auf die Form des Kälteherds ausübt. Diese wird vielmehr allein von den geometrischen Eigenschaften des Kälteträgers bestimmt (siehe hierzu auch 4.1.1).
Die Größe der erreichten Kältezone hängt von der Art des Gewebes, der Gewebsdurchblutung, der Sondendurchmesser sowie der Kühlzeit und Kühltemperatur ab.

5.1.1 Der Einfluß des Gewebes:

Unterschiedliche Gewebe bedingen, bei Konstanz aller anderen Parameter,eine Größenvariation im Bereich von 10 - 20% (Eichler). Dies kommt hauptsächlich durch die unterschiedliche Wärmeleitfähigkeit der Gewebe zustande, die ihrerseits vom jeweiligen Wassergehalt abhängt. Für eine vorgegebene Sondenspitzentemperatur liegen die Herdgrößen für verschiedene Gewebe in folgender Reihenfolge zunehmender Herdgröße:

Muskel, Leber, Gehirn, Fettgewebe (Gerlach, 2. Mitt.). Abb.20 zeigt die durch die 0°C Isothermen begrenzten Vereisungskugeln für Ausgangstemperaturen von -60°C und -180°C in Leber, Muskel, Gehirn und Fettgewebe.

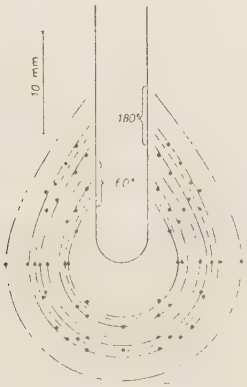


Abb.20: Isothermen von 0°C für Sondenteperaturen von -60°C bzw. -180°C in Muskel (————), Leber (------), Gehirn (- ——— -) und Fettgewebe (--- ——— ---) (nach Gerlach 2. Mitteilung).

5.1.2 Die Gewebsdurchblutung:

Neben der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes übt die aktuelle Durchblutung des zu kühlenden Gewebes einen wichtigen Einfluß auf die Ausdehnung des Kälteherds aus. Dies leuchtet ohne weiteres ein, kann doch die Durchblutung als "Gegenheizung" des Körpers verstanden werden. Dieser Sachverhalt kann hier durch ein anschauliches Experiment von Fessard

und Mitarbeitern 1967 verdeutlicht werden (Abb. 21). Durch das Ansteigen der Gehirndurchblutung nach intravenöser Injektion von Adrenalin konnte ein vorübergehende Erwärmung gekühlter Bezirke im Gehirn von Katzen beobachtet werden.

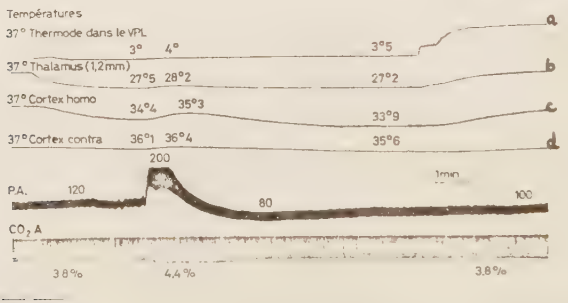


Abb.21: Eine Kältesonde, welche die Ausdehnung von Freon zur Kühlung nützt, wurde im VPL (ventralen postero lateralen Nucleus) von Katzen implantiert. Mit Thermoelementen wird die Temperatur in verschiedenen Entfernungen gemessen; a) in der unmittelbaren Umgebung der Sonde; b) 1.2 mm von der Sondenspitze entfernt im Thalamus; c) und d) im Homo-(c) und contralateralen(d) Cortex mindestens 20 mm vom Sondenschaft entfernt. Ein fünftes Thermoelement, welches sich 20 mm von der Sondenspitze entfernt in subcortikalen Strukturen befand, zeigte keine Temperaturveränderung (Kurve hier nicht wiedergegeben). Die Injektion von Adrenalin (10 γ/kg) in die Vena saphena erzeugt einen Anstieg des Blutdrucks (Kurve P.A.) und eine Veränderung der Atemgase (untere Linie: Veränderung des alveolären CO_2). Dadurch kommt es zu einem Anstieg der cerebralen Durchblutung, die von einem Temperaturanstieg in den gemessenen Gebieten begleitet ist (nach Fessard et al).

5.1.3 Auswirkungen verschiedener Gefrierzeit, Sondendurchmesser und Gefriertemperatur auf die Größe des Kälteherdes:

Eichler und Lenz veröffentlichten anschauliche Kurven, aus denen die Abhängigkeit der Größe der erreichten Kältezone von der Gefrierzeit sowie dem verwendeten Sondendurchmesser und der Gefriertemperatur zu entnehmen ist. Die hier wiedergegebenen Kurven gelten für Muskelgewebe. Die verwendete Sonde entspricht der Cooper'schen Durchflussonde mit flüssigem Stickstoff bzw. CO_2 als Kühlmittel.

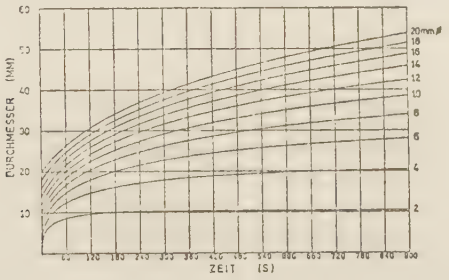


Abb. 22: Abhängigkeit des Durchmessers der Eiszone von der Gefrierzeit für Durchflussonden mit 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 und 20 mm Durchmesser. Gefriertemperatur -196°C, Muskel.

Unmittelbar nach dem Aufsetzen der Kältesonde wächst die Eiszone relativ schnell. Für längere Gefrierzeiten nimmt die Vereisungsgeschwindigkeit ab, wobei sich später ein Gleichgewichtszustand einstellt. Dieser Zustand kann in den Kurvenscharen für Sondendurchmesser von 2 mm gut erkannt werden. Die Eiszone hat ihren maximalen Durchmesser erreicht, sie wächst nicht mehr weiter. Für Sondendurchmesser über 2 mm sind die Gefrierzeiten zur Erreichung dieses Gleichgewichtszustandes sehr lang. Bei ansonsten gleicher Versuchsanordnung ergeben sich bei weniger tieferen Temperaturen kleinere Eiszonen (Abb.23).

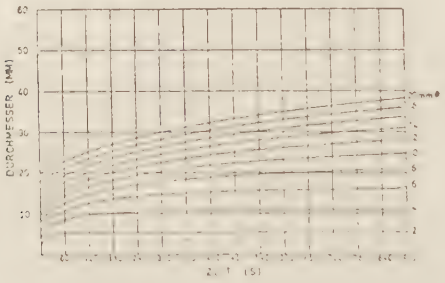


Abb.23: Abhängigkeit des Durchmessers der Eiszone von der Gefrierzeit für Durchflussonden mit 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 und 20 mm Durchmesser. Gefriertemperatur -80°C, Muskel.

Dieser Sachverhalt geht auch aus Tabelle 3 hervor, in der die für verschiedene Gewebe ermittelten Durchmesser der Vereisungskugeln und Randzonen in Abhängigkeit von der Ausgangstemperatur bei einer Kälteeinwirkung von 3 min. wiedergegeben sind (nach Gerlach 2 Mitt.).

	Dest. W.	Blut	Leber	Muskel	Gehirn	Fettgewebe
— 60°C						
Vereisungskugel						
Durchmesser (mm)	7,4	8	12	10,4	14,4	11
Randsaum (mm)	2,1	2	7,5	8		8
- 180°C						
Vereisungskugel						
Durchmesser (mm)	12	12,4	18	16	22	16,6
Randsaum (mm)	1,9	2,4	8	8		8

Tabelle 3: Durchmesser der entstandenen Vereisungskugeln und Breite des unterkühlten Randsaumes in mm für verschiedene Gewebe bei den Solltemperaturen von -60°C und -180°C (Gerlach, 2. Mitteilung).

Abbildung 24 zeigt schließlich die maximal erreichbare Ausdehnung der Eiszone im Gleichgewichtszustand für verschiedene Temperaturen von 0 - 200°C und für Sondendurchmesser von 2 - 20 mm (nach Eichler und Lenz). Wie aus der Abbildung hervorgeht,steht die Größe der Eiszone im direkten Zusammenhang zur verwendeten Temperatur und zum Durchmesser der verwendeten Sondenspitze.

5.1.4 Formelmäßige Erfassung des zu erwartenden Kälteherdes:

Verschiedene Autoren stellten mehr oder weniger empirisch definierte Näherungsformeln zur Ermittlung der zu erwartenden Nekroseausdehnung auf. So gibt Cooper (1962a) folgende, durch tierexperimentelle Messungen verifizierte Formeln an:

$$T_{(r)} = T_{\infty} + \frac{a}{r} \; (T_a - T_{\infty})$$

Hierbei ist: $T_{(r)}$ = Oberflächentemperatur einer Kugelfläche mit dem Radius r

T_{∞} = normale Gehirntemperatur von 37°C

a = Sondenradius

r = Läsionsradius

T_a = Sondentemperatur.

Bei einer Sondentemperatur von -100°C und 2 mm Sondendurchmesser gibt Cooper die Gewebetemperatur in 1,2,3 und 4 mm Distanz mit -33°C, -10°C, +2°C und +9°C an. Eine andere Formel gibt Walder an:

$$rh = r_s + \frac{\lambda \text{ Eis}}{\lambda \text{ Hirn}} \times \frac{To}{37} \times r_s$$

Hierbei ist: rh = Radius der Hirnläsion

r_s = Sondenradius

λ Eis= Wärmeleitzahl in Eis

λ Hirn=Wärmeleitzahl im Hirngewebe

$\frac{\lambda \text{ Eis}}{\lambda \text{ Hirn}}$ = 0.63 bis 1.17

To = Sondentemperatur

$37^{o}C$ = Normale Hirntemperatur.

Den Bezugspunkt und das empirische Moment solcher Formeln macht Reglin in seiner Arbeit deutlich. Er weist die Walder'sche Formel als einen Sonderfall der Cooper'schen aus. Dies wird anschaulich gezeigt, in dem die Cooper'sche Formel mit den entsprechenden Symbolen der Formel von Walder geschrieben wird. Dabei wird $T_{(r)} = 0$ gesetzt und die Gleichung zweckmäßig umgeformt.

$$0 = 37 + \frac{rs}{rh} \times (T_o - 37)$$

$$rh = r_s \left(1 - \frac{Ta}{37}\right)$$

Der Radius der Hirnläsion ergibt sich also mit:

$rh = r_s \left(1 - \frac{Ta}{37}\right)$ (nach J.S.Cooper)

und nach Walder:

$rh = rs \left(1 - \frac{Ta}{37} \times \frac{\lambda \text{ Eis}}{\lambda \text{ Hirn}}\right)$.

Es zeigt sich, daß der von Walder empirisch ermittelte Quotient der Wärmeleitzahl (0.63 - 1.17) bei Cooper gleich 1 gesetzt wird (Reglin). Die theoretische Grundlage beider Formeln ist die Annahme, daß bei den verwendeten Kryosonden und den eingestellten Sondenspitzentemperaturen während den gewählten Vereisungszeiten von 2 bzw. 5 min.

ein hinreichend vollständiger Gleichgewichtszustand zwischen Sondenfrierleistung und "Gegenheizung" des Körpers erreicht wird.

Der Wert derartiger mathematisch formulierter Zusammenhänge gegenüber experimentellen und graphisch dargestellten Sondenkennlinien ist nicht unumstritten (Gill), doch scheint es einsehbar, daß bei technisch vervollkommneter Versuchsanordnung beide Verfahren die resultierenden biologisch-quantitativen Effekte in befriedigender Genauigkeit wiederspiegeln. Der Vorteil der Darstellung in Formelform besteht einerseits in der einfacheren Anwendung und zum anderen in der notwendigen tieferen Einsicht in die Funktion der effektiven Sonden- und Gewebsparameter. Dies ist vor allem für den Vergleich der Befunde verschiedener Untersuchergruppen notwendig.

6. BESCHREIBUNG EINZELNER GERÄTE:

Im Nachfolgenden sollen die wichtigsten, zur reversiblen Kälteblockade geeigneten Geräte kurz dargestellt werden. Grundsätzlich kann man zwischen Geräten, die chronisch implantiert und über längere Zeit im Gehirn des jeweiligen Tieres belassen werden, und solchen,die nach beendetem Experiment wieder entfernt werden, unterscheiden. Erstere finden ihre Verwendung in der funktionellen Gehirnforschung, während letztere vor allem zur Erzeugung einer "Testläsion" vor einer beabsichtigten permanenten Läsion dienen. Bei chronisch implantierbaren Geräten strebt man an, nicht die ganze Kältesonde am Tier zu belassen, sondern möglichst feste Verbindungen zu schaffen, durch die man in der Lage ist, nach beendetem Experiment die aktiven (kühlenden) Teile der Kältesonde leicht zu entfernen.

6.1 SONDEN MIT WASSER ALS KÜHLMITTEL:

Wasser, praktisch kostenlos und überall erhältlich, kann als Kühlmittel verwendet werden, sofern im gesamten Sondensystem keine Temperaturen unter $0^{o}C$ (Frierpunkt des Wassers) erforderlich sind. Wasser wird vor allem bei Sonden zur Erzeugung kleiner Temperatur-

differenzen verwendet.

6.1.1 Das Sondensystem von Hammel 1960:

Hammel et al untersuchten thermoregulatorische Antworten des Hypothalamus bei Hunden auf dessen Kühlung bzw. Erwärmung um 5°C. Den Hunden wurden zuerst 6 Führungsschäfte zur Aufnahme der Sonden, beidseits symmetrisch 4 mm von der Mittellinie entfernt und im Abstand von 3 mm voneinander, mit einem stereotaktischen Gerät implantiert. Die Verwendung von Führungsschienen bei der chronischen Implantation von Sonden wurde zum ersten Mal von Lilly angewandt. Als Führungsschienen dienen meist Edelstahlnadeln, deren Spitze offen bleibt. Der Durchmesser der verwendeten Nadeln richtet sich nach der Größe des zur Anwendung kommenden Sondenschafts. Diese Führungsschäfte werden stereotaktisch in das gewünschte Gehirnareal implantiert und am Schädel fixiert. Die Anwendung solcher Führungsschäfte hat den großen Vorteil, daß bei wiederholten Versuchen am gleichen Tier, nach Beendigung des jeweiligen Versuchs, das komplexe Sondensystem einfach herausgezogen werden kann, und bei einem neuerlichen Einbringen der Sonde diese ohne operativen Aufwand ohne weiteres wieder an der gleichen Stelle zu liegen kommt. Zudem kann eine defekte Sonde während des Versuchs leicht ausgetauscht werden. Ein Nachteil ist, daß der Durchmesser der Sonde etwas ansteigt.

Die Führungsschäfte (mit einer 18 gage dünnen Wand und 8 bis 10 mm lang) wurden durch die Haut, Bindegewebe und Muskel durch das Schädeldach eingebracht und so belassen, daß sich deren oberes Ende ca. 2 - 3 mm überhalb dem Schädeldach befand und die Haut wieder darübergezogen werden konnte. Die stereotaktischen Koordinaten für das Paar Nr. 3 (siehe Abb. 24) wurden so gewählt, daß dieses gerade den vorderen Hypothalamus berührte. Am Tage des Experiments (1 Woche bis 6 Monate nach Implantation der Schäfte) wurden drei Sondenpaare durch Haut, Führungsschiene, Dura und Hirnsubstanz bis zur Schädelbasis geführt und anschließend 1 mm zurückgezogen. Um die Sonden schmerzlos durch die Haut zu bringen, wurde im Bereich der Führungsschäfte 1 ml 1%iges Procain subkutan infiltriert. Die Tiere zeigten keine offenkundige Reaktion,und es wurde auch keine Temperaturerhöhung durch die Sondenimplantation erzeugt.
Die Sonden wurden aus einer 20 gage dünnwandigen Edelstahlnadel gedreht, waren 51 bis 55 mm lang und an ihrem unteren Ende mit einer 1 mm großen runden Kappe aus demselben Material verschlossen. Zur Isolation wurden die Sonden entlang ihrer ganzen Länge, bis auf 3 mm von der Sondenspitze entfernt, emailiert. 4 Polyäthylenkatheder PE10, welche an der oberen Kammer eines kleinen Wasserzirkulators angeschlossen sind, wurden in zwei Paare der implantierten Sonde gesteckt und ca. 2 mm vom Sonden-

boden entfernt,fixiert. Darüber wurden dickere Katheder gestülpt, die an der unteren Wasserkammer des Zirkulators angeschlossen sind und die Sonde so verschlossen. Wasser fließt aus einem Bad mit konstanter Temperatur aus der oberen Kammer unter Druck mit konstanter Geschwindigkeit durch die PE10 Katheder zum Sondenboden, dann außerhalb des Katheders in der Sonde zurück, und schließlich durch die breiteren Katheder in die untere Kammer, die mit einer Vakuumpumpe verbunden ist.

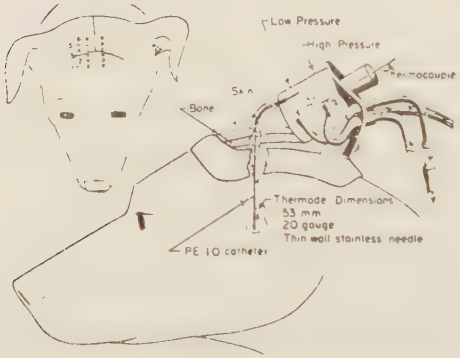


Abb.24: Schematisches Diagramm der Sondenanordnung zur Kühlung und Erwärmung des Hypothalamus. Nur eine von vier Sonden ist dargestellt. Die Lage der Führungsschäfte für die Sonden ist oben links wiedergegeben (nach Hammel).

Der gesamte Wasserdurchfluß durch die vier Sonden beträgt 30 ml/min. Die Wasserkammern werden an einer am Schädel belassenen Kalotte montiert und mit Klebe-

streifen befestigt. Die hypothalamische Temperatur wurde von Thermoelementen, die am Boden des dritten Sondenpaares befestigt waren,gemessen. Dieses Sondenpaar befand sich 3 mm rostral bzw. caudal der beiden aktiven Sondenpaare. Mit der beschriebenen 4-Sondenanordnung ist es möglich, in einem ziemlich großen Volumen der hypothalamischen Region (ca. 250 mm^3) die Temperatur zu ändern.

6.1.2 Die Sonde von Adams 1963:

Die Sonde von Adams wurde zur Kühlung des Hypothalamus bei Katzen konstruiert. Die beschriebene Vorrichtung wurde stereotaktisch implantiert und zwei Jahre lang ohne ungünstige Auswirkungen belassen. Körpergewicht, Verhalten und physiologische Parameter blieben genau wie vor der Implantation.
Die Sondenanordnung besteht aus einem Paar 21 gage Nadeln, die an ihrem distalen Ende verschlossen und in einer Basisplatte aus zahnärztlichem Acryl untergebracht sind (siehe Abb.25). Eine kleine, kalibrierte Thermistorperle (VECO 32 A 7), die am Schluß eines mit Gold versiegelten 23 gage Nadelschafts untergebracht ist, gestattet die fortlaufende Messung der Gehirntemperatur sowohl während der Experimente als auch im ruhenden Tier. Die Kabel des Thermistors wurden zu einer Brückenschaltung und von da zu einem Millivolt-Re-

korder geführt. Die Abmessungen in der Abbildung 25 sind speziell für den vorderen Hypothalamus von Katzen; eine ähnliche Vorrichtung für Hunde wurde ebenfalls hergestellt.

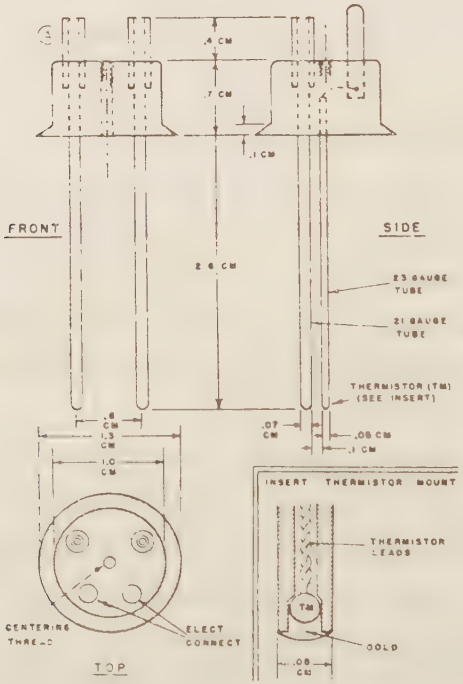


Abb.25: Diagramm der Sonden-Thermistor Einheit.

Die einzelnen Teile der Vorrichtung wurden in der Basisplatte aus zahnärztlichem Acryl unter Zuhilfenahme der in Abbildung 26 dargestellten Form untergebracht.

Die ventrale Oberfläche der Acrylbasis und die Sonden- und Thermistorschäfte wurden vor der stereotaktischen Implantation mit mehreren Lagen verdünnten Lacks überzogen und die ganze Einheit "kalt sterilisiert" (Zepharin-Lösung). Die angeflanschte ventrale Kante der Sonden-Thermistor-Einheit wurde mit 3 Edelstahlschrauben und einer Lage zahnärztlichem Acryl an der Schädelkapsel befestigt. Von hier gelangten die Schäfte der Vorrichtung durch bilaterale 3 x 5 mm große Löcher in der Schädelkapsel an die dorsale Oberfläche des Gehirns.

Abb.26: Die Führungsschäfte für die Sonde und den Thermistor wurden aus Nadelmaterial gefertigt und in die links dargestellte Messingplatte eingepreßt. In den Führungsschäften wurden kleine Stahlstifte angebracht, um das Eindringen von Sonde und Thermistor zu begrenzen und ihre Tiefe unter der Basisplatte festzusetzen. Die gegenüberliegende ventrale Oberfläche des oberen Keils der Form (rechts dargestellt) bildete den ventralen Flansch der Acrylform.

Mit der beschriebenen Vorrichtung wurden bilaterale Veränderungen der hypothalamischen Temperatur mit Temperatur-kontrolliertem,unter Druck stehendem Wasser vorgenommen (siehe Abb.27).

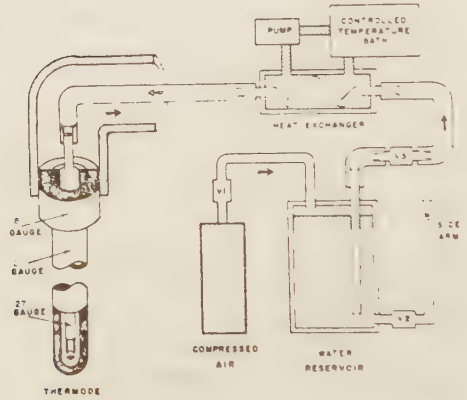


Abb.27: Die Kontrolle des Luftdrucks in das Reservoir und des Wasserdrucks aus dem Reservoir wird durch die Ventile V-1 bzw. V-3 ermöglicht. Der gläserne Seitenarm zeigt den Wasserstand im metallenen Reservoir und kann zum Nachfüllen verwendet werden. Das Wasser wird mit einer Fließrate von ca. 60 l/std. von dem Temperatur-kontrolliertemBad durch den Wärmeaustauscher gepumpt. Von hier fließt das Wasser durch eine 27 gage Nadel, die in der Sondenspitze eingebracht war, zu deren Spitze und von da durch ein breites konzentrisches Polyäthylenrohr zurück nach außen. Die Fließrate durch jede der bilateralen Sonden war gleich, wie die Messung der abfließenden Flüssigkeit zeigte. Nach Beendigung des jeweiligen Experiments wurden die 27 gage Nadeln sowie das Abflußrohr entfernt (die Abb. ist nicht maßstabsgerecht).

6.1.3 Die Sonde von Banet 1967:

Eine in ihren Abmessungen speziell für Ratten konstruierte Sonde beschreibt Banet. Die Sonde besteht aus einer 20 gage Subkutan-Nadel, die auf 8 mm verkürzt wurde. Die Spitze ist mit Silber verschlossen, abgerundet und poliert, um die Läsion bei der Einbringung in das Gehirn möglichst gering zu halten. Der Schaft wird abgerundet, mit einem Gewinde versehen, und auf 3 mm gekürzt. Als Zulaufröhre dient ein 26 gage Edelstahlrohr mit einer Länge von 22 mm, welches an der einen Seite abgeschrägt ist und an der anderen Seite leicht gebogen wird. Der Abfluß besteht aus einer 8 mm langen 20 gage Röhre, die ebenfalls an einem Ende abgeschrägt ist. Die Sonde wird zusammengebaut, wie Abbildung 28 zeigt.

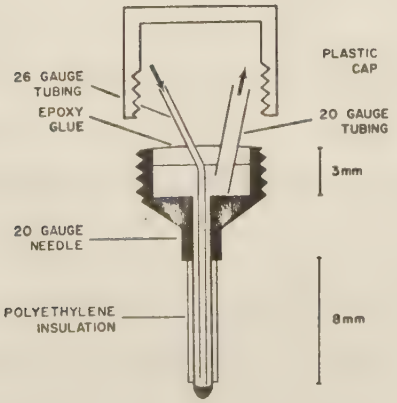


Abb. 28: Detail der Sondenkonstruktion.

Nachdem die Zu- und Abflußröhren in die Nadel eingebracht sind, wird der obere Teil des Schafts mit Epoxy-Leim verschlossen, wobei eine Höhlung am Boden für den Abfluß des Kühlmittels frei bleibt. Die Sonde wird, abgesehen von 1 mm an der Sondenspitze, mit einer engsitzenden Polyäthylenröhre isoliert. Wasser oder Alkohol wird durch Polyäthylenschläuche, die dem Zulauf- und Ablaufrohr angeschlossen sind, mit einem Druck von 900 mmHg gepreßt. Daraus resultiert eine Fließrate von 10 - 14 ml/min. Zwischen den einzelnen Experimenten werden die Zuleitungen durch eine Plastikkappe geschützt. Die Sonde wurde Ratten chronisch in die präoptische hypothalamische Region implantiert. Die Kühlung dieses Gebietes mit Wasser von 4°C erzeugte bei allen Tieren Zittern, wobei die Umgebungstemperatur bei 22 - 24°C gehalten wurde. Die Sonde wurde den Tieren bis zu 3 Monaten ohne ungünstige Effekte belassen.

6.2 KÄLTESONDEN MIT DER VERWENDUNG VON ALKOHOL:

Alkohol besitzt in hinreichendem Maße die Eigenschaft eines guten Kühlmittels zur Verwendung bei Kältesonden, nämlich: niedrigen Gefrierpunkt, geringe Viskosität bei niedrigen Temperaturen, sowie eine hohe Wärmeleitfähigkeit und spezifische Wärme. Seine Materialverträglichkeit ist gut und er ist überall leicht erhältlich.

Alkohol wird von einer Reihe von Autoren als Kühlmittel zur reversiblen Blockade verwendet. Hierbei wird der Alkohol entweder in einem Wärmeaustauscher gekühlt, oder die Kälte entsteht durch die Ausdehnung des vorher komprimierten Alkohols an der Sondenspitze (Joul-Thomson-Effekt).

6.2.1 Die "Kältegabel" von Byck 1963:

Als 2-dimensionales Sondensystem zur Erzeugung einer "Kältewand" beschreibt Byck 1963 seine Kältegabel.
Die Kältewand entsteht auf folgende Weise:
Wenn eine Nadel ihrer gesamten Länge nach gekühlt wird, entsteht im umliegenden Gewebe ein"Kältezylinder". Werden derartige Nadeln oder Sonden in Form eines Lattenzauns bzw. einer Gabelkonfiguration nahe genug zusammengeschlossen, so greifen diese Kältezylinder ineinander über und es entsteht eine Kältewand. Die Abmessungen der von Byck beschriebenen Kältegabel wurden so gewählt, daß die Kältewand durch den Hirnstamm von Katzen erzeugt werden konnte. Dieses System wurde 6 Katzen in der Mitte der 4-Hügelplatte stereotaktisch implantiert, mit Zahnzement am Schädel befestigt und über 2 Monate belassen. Während dieser Zeit wurden über 40 reversible Decerebrationen erzeugt. Weder auf die Kühlung noch auf die Implantation zeigten sich bleibende neurologische Ausfälle. Es wurde bis zu 45 Minuten mit einer Temperatur

der Gabeloberfläche zwischen -3 und -5°C gekühlt. Nach Ausschaltung des Kühlkreislaufs erholten sich die Tiere innerhalb von 4 Minuten.

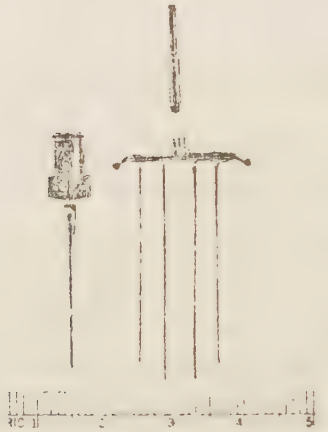


Abb.29: Die Kältegabel aus Edelstahl im Größenvergleich zu einer 25 gage subkutanen Nadel. Die zu- und ableitenden Sammelstücke führen oben an der Gabel weg. Über der Gabel ist der Führungsstab zur stereotaktischen Implantation zu sehen (Maßstab: cm) (Byck 1963).

Jede Zacke der Gabel (siehe Abb.29) besteht aus einer Haarschleife einer 27 gage Edelstahlnadel, die in einer einzelnen Nadel untergebracht und mit reinem Zinn verlötet ist. Die einzelnen Zacken sind parallel mit einem zuführenden und einem abführenden Sammelstück verbunden. Eine speziell entwickelte, motorgetriebene Einspritzpumpe pumpt Heptan als Kühlmittel zuerst zu einem 5µ Mikroporenfilter, um eine Verstopfung des Systems durch los-

gelöste Teilchen zu verhindern. Hierauf passiert die Kühlflüssigkeit einen spiralförmigen Wärmeaustauscher aus Edelstahl, der in eine Trockeneis-Alkohol-Mischung mit einer Temperatur von -20 - -30°C getaucht ist. Von dort gelangt sie durch flexible Teflonröhren zum zuführenden Sammelstück. Nach Passage der Haarschleife wird das Heptan vom ableitenden Sammelstück über Verbindungsröhren zu einem Reservoir geleitet, von wo es rezirkuliert. Die Teflon-Stahl-Verbindungen sind aus Feder-Verbindungen (Spring connectors) gemacht. Wegen der hohen Drucke (bis zu 100 lb/in²*) bei Fließraten von 70 ccm/min und der geringen Abmessungen wurden keine Temperaturfühler im Flüssigkeitssystem der Sonde untergebracht. In getrennten Experimenten wurde die Temperatur unter Zuhilfenahme eines Thermistors, der an der Spitze einer 27 gage Nadel untergebracht war und im Winkel von 45° zur Gabelebene in das Gehirn eingeführt wurde, in 1 mm Intervallen gemessen und Isothermen aufgezeichnet. Die bei einer Temperatur von -20°C im Wärmeaustauscher erhaltenen Isothermen zeigt Abbildung 30.

* 1 lb ≙ 0.435 kg

  1 inch ≙ 25.4 mm

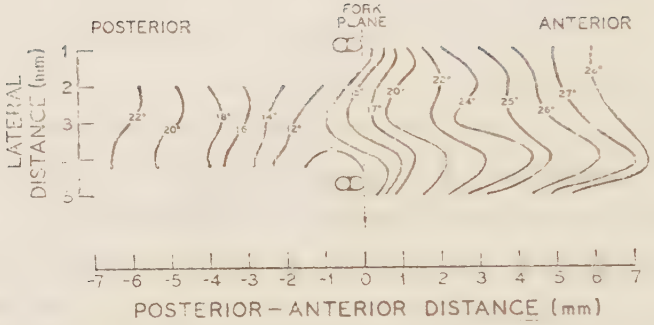


Abb.30: Linien gleicher Temperatur (°C) im Gehirn einer anästhesierten Katze mit einer geführten Kältegabel. Die Abb. zeigt die horizontale Projektion einer Ebene, die die Gabel im 45°-Winkel schneidet. Die tieferen "Posterior" Temperaturen sind auf die Wärmeleitfähigkeit der Edelstahl-Thermistor-Sonde zurückzuführen, die bei Passieren der Gabelzacken gekühlt wurde. Temperatur des Wärmeaustauschers -20°C.

6.2.2 Die Sonde von Dondey 1962:

Dondey stellte eine Sonde zur lokalen Kühlung tiefer Strukturen vor (Dondey,1962, Beau,1963). Die Sonde wurde zur Blockade somästhetischer thalamischer Schaltstellen bei Katzen verwendet. Als Kühlmittel dient Propan oder Butan. Die Sonde besteht aus 2 konzentrischen Röhren aus rostfreiem Stahl. Der äußere Durchmesser der dickeren Röhre beträgt 1.2 mm, der Durchmesser der klei-

neren Röhre 0.5 mm (siehe Abb.31).

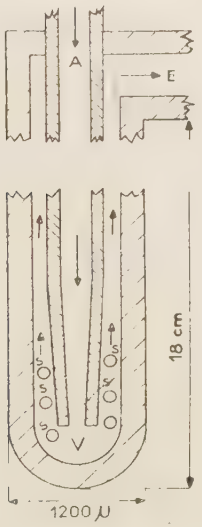


Abb.31: Schema zur Erläuterung.Querschnitt durch die Sonde. Hierbei sind nur die beiden Enden dargestellt. Die Pfeile bezeichnen den Lauf der Flüssigkeit. A) - Einlaßkanal, V) - Ausdehnungsort (Sondenspitze) S) Windungen aus einem feinen Metalldraht, E) - Ablaßöffnung.

Durch die innere Röhre wird komprimierter Alkohol (Propan oder Butan) unter Druck dem Punkt V zugeleitet, wo er sich ausdehnen kann. Durch diese Ausdehnung wird der distale Teil der Sonde im Punkt V abgekühlt. Von der Sondenspitze verdampft der Alkohol durch das äußere Rohr, welches in Punkt E mit der

Außenluft in Verbindung steht. Einige Windungen aus einem Metalldraht von 1/10 mm Stärke, die zwischen innerem und äußerem Rohr angebracht sind (S), sorgen für eine vollständige Verdampfung der rückständigen Tröpfchen an dem Punkt.

Die durchschnittliche, pro Sekunde an der Sondenspitze abgegebene Wärmemenge, kann durch Veränderung folgender Parameter reguliert werden:

a) Durchmesser der Sondenspitze;

b) Dauer der Öffnung des Kühlkreislaufes;

c) Eigenschaft des Kühlmittels;

d) Veränderung des effektiv erhaltenen Ausdehnungsdrucks; (z.B. kann durch Anschluß des Ausdehnungskreislaufs an eine Wasserpumpe die resultierende Temperatur für ein bestimmtes Kühlmittel gesenkt werden).

30 Sekunden nach Einschalten der Flüssigkeitszufuhr erreicht die Sondenspitze in vitro 14°C mit Butan als Kühlmittel und 2°C mit Propan als Kühlmittel (n - Butan bzw. n - Propan). In wässrigem, mit Agar-Agar gefestigtem Milleu von 38°C wurden Isothermen aufgestellt. Die Temperaturmessungen erfolgten mit Ku-Const-Thermoelementen. Abbildung 32 gibt die mit Butan erhaltenen Isothermen wieder. Es zeigt sich, daß die Temperatur,nur 0.5 mm von der Sondenspitze entfernt, 24°C erreicht. Diese 24°C Isotherme schließt sich, 5 mm von der Sondenspitze entfernt, wieder an den Sondenschaft an. Die 27 und 28°C Isothermen liegen 1 mm bzw. 2 mm von der Sondenspitze

entfernt und schließen sich im Abstand von 10 bzw. 20 mm an den Sondenschaft an.

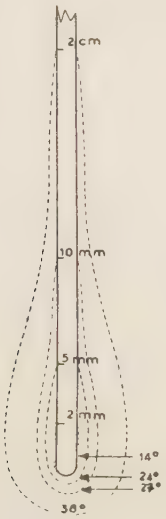


Abb. 32: Isothermen gestrichelt um die Kontur der Sonde gezeichnet. Diese Isothermen sind in vitro in mit Agar-Agar gefestigtem Milleu erhalten worden (Kühlmittel Butan).

Spätere Messungen haben ergeben, daß,unter identischen Bedingungen, die Sondenspitze im lebenden Gehirn bei Verwendung von Butan eine Temperatur von 7°C erreicht. Abbildung 33 gibt die Temperaturentwicklung in Abhängigkeit der Zeit in vivo in der Höhe des Thalamus wieder (Dondey,1962).

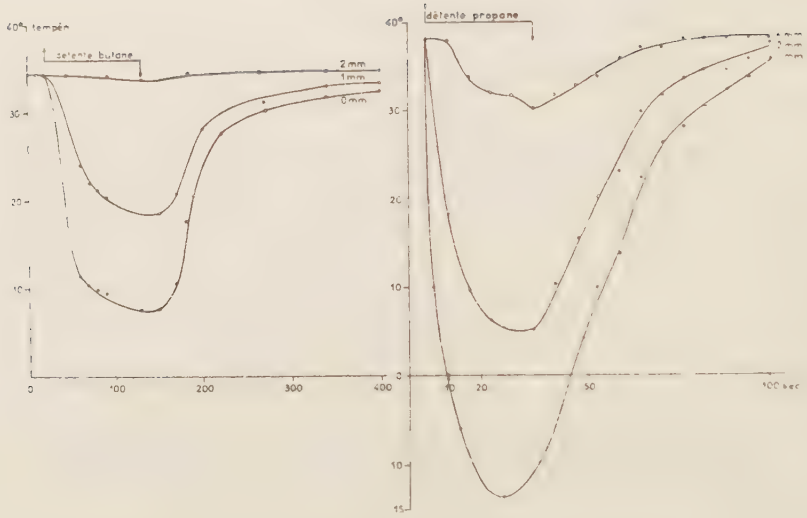


Abb. 33: Zwei Beispiele von Kurvenscharen, die die Temperaturentwicklung in Abhängigkeit von der Zeit zeigen. Die Kurven wurden in vivo auf der Höhe des Thalamus unter Zuhilfenahme von Ku-Const-Thermoelementen, welche sich in verschiedenem Abstand von der Sonde entfernt und direkt unter der Sonde befanden, ermittelt. Ordinate °C; Abszisse Sekunden; bei der Verwendung von Butan (links) wird mehr Zeit benötigt als bei Propan (rechts). Beachte den unterschiedlichen Zeitmaßstab!

6.2.3 Die Sonde von Skinner unter Lindsley 1968,1970:

Die von Skinner und Lindsley 1968 vorgestellt Sonde wurde zur chronischen Implantation im Gehirn von Katzen konstruiert. Die Autoren blockierten Strukturen im Bereich des Thalamus mit Sondenspitzentemperaturen von 10 und 0°C. Als Kühlmittel dient 95%iger Alkohol (Methanol

oder Äthanol), der in einem Trockeneis-Alkohol-Bad gekühlt wird.

Die Sonde (Abb. 34) ist aus einer 24- und einer 18-gage (0.55 und 1.2 mm) subkutanen Edelstahlnadel hergestellt, die so miteinander verbunden sind, daß ein konzentrisches doppelläufiges Kanülensystem entsteht

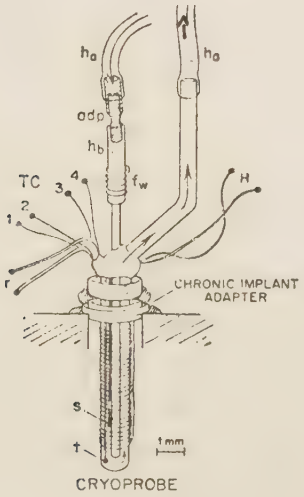


Abb.34: Kryosonde. adp) = Adapter von 18 gage auf 22 gage (äußerer Durchmesser 1.2 mm zu 0.7 mm) fw) = Hochdruckverbindung; H) = Heizkabeldrähte; ha) = Polyäthylenkühlmittelschlauch PE 100 (0.85 mm innerer Durchmesser, 1.5 mm äußerer Durchmesser); hb) = Polyäthylenschlauch PE 50 (0.58 mm innnerer Durchmesser,0.95 mm äußerer Durchmesser); r) = Referenzverbindung der Thermoelemente; S) = Schaft-Thermoelement-Verbindung; t) = Spitzen-Thermoelement-Verbindung; TC) = Thermoelementkabel (alle aus Kupfer).

Ein dünnes, isoliertes Heizkabel mit einem kleinen Widerstand (0.025 mm Durchmesser) wird um den Sondenschaft bis auf 2 mm von der Sondenspitze entfernt gewickelt. Der Alkohol wird unter Druck durch die Sonden geführt, wobei gleichzeitig Strom durch das Heizkabel geleitet wird, um den Sondenschaft auf Körpertemperatur zu halten, während die Sondenspitze kalt bleibt.
Der Kühlgrad, der durch die Fließrate des Kühlmittels durch die Sonde bestimmt wird, kann durch den Druck im Stahlreservoir kontrolliert werden (Abb.35).

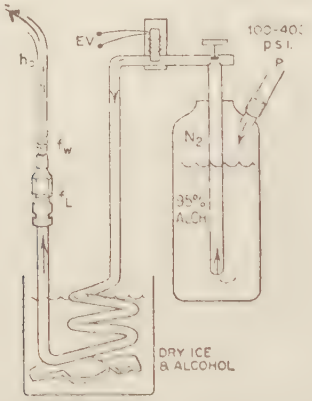


Abb.35: Kühlmittelzulauf: EV) = Elektrisches Ventil; fl) = luer-lock Verbindung; p) = Gummihochdruckschlauch vom verstellbaren Druckregulator;

Dieser Druck kann durch einen variablen Druckregulator, der an eine Druckquelle aus Stickstoffgas angeschlossen

ist, im Bereich von 0 - 400 psi (0 - 27,2 atm) reguliert werden. Der kalte Alkohol wird der sich im Gehirn befindlichen Sonde durch dünne (0.85 mm innerer Durchmesser) Polyäthylenschläuche, die auch bei niederen Temperaturen biegsam bleiben, zugeleitet. Damit die Kühlmittelzuleitung auch hohen Drucken widersteht, wird ein 28 gage (0.31 mm) Edelstahldraht über einen Polyäthylenschlauch (0.55 mm innerer Durchmesser) gewunden, der über die innere 24 gage (0.55) große Kanüle der eigentlichen Sonde gestülpt ist (fw in Abbildung 34 und 35).

Thermoelemente (0.12 mm Durchmesser), deren KuConst-Verbindungen an der Sondenspitze und am Sondenschaft befestigt sind, werden für die Temperaturaufzeichnung während der Einstellung der Alkoholfließrate sowie des Heizkabelstroms verwendet. Die Bezugsverbindungen dieser Thermoelemente werden in der Stirnhöhle des Tieres befestigt und am Schädel durch Zahnzement fixiert. Ist die Fließrate und der Heizstrom einmal richtig eingestellt, so bleiben die Temperaturen relativ stabil. Verwendet man statt einem einzelnen Heizkabel zur Schafterwärmung mehrere voneinander getrennte, so können auf diese Weise einzelne Teile des Sondenschafts selektiv gekühlt oder erwärmt werden.

Um zu zeigen, daß bei dieser Sonde die Kühlung auf die Sondenspitze beschränkt werden kann, wurde die Sonde in eine thalamocortikale Leitungsbahn im Gehirn von

Katzen implantiert und die Sondenspitze auf 10°C gekühlt, während der Sondenschaft auf 37°C gehalten wurde. Hierbei kam es zu einem kompletten Block der cortikalen Antwort, die durch dieses System vermittelt wird, während gleichzeitig die Leitung in einer Bahn, die nur ein paar Millimeter davon entfernt liegt, nicht beeinträchtigt wurde. Die Kälteblockade des unteren Thalamusstiels (inferior thalamic peduncle = ITP), der medial der inneren Kapsel im rostralen Vorderhirngebiet liegt, löscht die recrutierenden (recruiting)Antworten vollkommen aus.

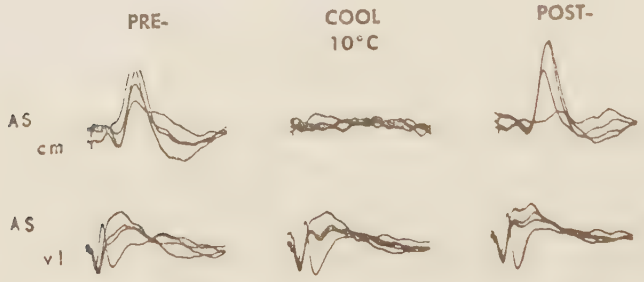


Abb.36: Oszilloskopische Aufzeichnungen zur Demonstration der verschiedenen Effekte der Kälteblockade des ITP auf recrutierende (oben) und augmentierende Antworten (unten). Diese Aufzeichnungen wurden alle von der selben, lokalanästhesierten und mit Flaxidil immobilisierten Katze erhalten. Die recrutierenden Antworten, durch Stimulation des linken Nucleus centrum medianum (cm) ausgelöst, wurden contralateral am rechten anterioren sigmoiden Gyrus (AS) abgeleitet (oben). Die augmentierenden Antworten wurden durch Stimulation des rechten Nucleus ventralis lateralis (vl) ausgelöst, und an der selben Stelle wie die recrutierenden Antworten abgeleitet (unten). Der Effekt der reversiblen Kälteblockade wird durch die Antwort vor der Kühlung (PRE-), bei Kühlung des ITP drei min. nach Kühlbeginn (cool) und 3 min. nach Beendigung der Kühlung gezeigt (Post-). Kalibrierung: 200 µv und 20 msec. = 5 mm.

Die augmentierenden Antworten, welche durch Fasern vermittelt werden, die im benachbarten Teil der inneren Kapsel weniger als 3 mm lateral vom ITP entfernt liegen, werden hierbei nicht beeinflußt.

Diese Sonde wurde 1970 in dem Bestreben, eine ökonomischere Form der Sondenkonstruktion zu schaffen, modifiziert (Skinner,1970). Die Sonde besteht nun aus einem U-Rohr, das aus einer weichen, ungehärteten, 26 gage (0.45 mm) Edelstahl Subkutan-Nadel hergestellt wurde. Durch die Verwendung von ungehärtetem Metall wird es möglich, eine enge Biegung herzustellen, die den Kühlmittelfluß nicht beeinflußt. Beide Enden des U-Rohr sind mit jeweils einer luer-lock subkutanen Nadelverbindung versehen, durch die Kühlmittelleitungen an die chronisch implantierte Sonde angeschlossen werden können. In diese Verbindungen wurden kleine Löcher gebohrt, die mit Zahnzement ausgefüllt werden, um einen besonders festen Kontakt mit der chronisch implantierten Sonde herzustellen. Das übrige Sondensystem entspricht dem oben Beschriebenen. (siehe Abbildung 37).

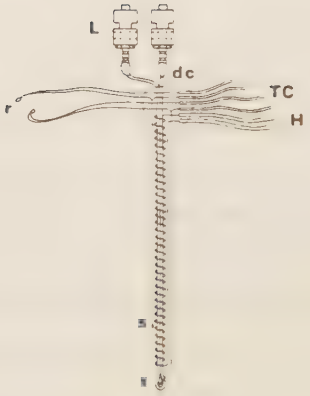


Abb.37: Weicher ungehärteter Edelstahl einer subkutanen 26 gage (0.45 mm Durchmesser) Nadel wird in eine 180° Schleife gebogen. Ein Heizkabel ist um den Schaft gewickelt. Die Sondenspitze wird nicht umwickelt. Die temperaturaufzeichnenden Thermoelemente sind an der Sondenspitze (t) und am Sondenschaft (s) befestigt. An der linken Seite der Figur führen die Kabel zu den Bezugsverbindungen (r). An der rechten Seite führen die Kabel mit dem größeren Durchmesser zu dem Heizer (H) und zum Verstärker der Thermoelementsignale (TC). Zahnzement (dc) wird zur Stabilisierung der Verbindung verwendet. Luer-lock subkutane Nadelverbindungen (L) sind mit dem' Ende der Kühlmittelröhren verbunden. Der Gesamtdurchmesser der fertiggestellten Sonde beträgt 1.0 mm.

6.2.4 Die Sonde von Murphy 1975:

Zur reversiblen Kälteblockade des Dentatuskerns und des interponierten Kerns im Kleinhirn von Katzen führten Murphy und Wong 2 Kältesonden im Abstand von 4 mm voneinander entlang der primären Fissur in das Kleinhirn ein.

Die beiden Sonden kamen lateral von Dentatuskern bzw. überhalb des interponierten Kerns zum Liegen. Um die angrenzenden Kerne auf Temperaturen unter 20°C zu bringen, wurde die Temperatur der Sondenspitze auf 10°C eingestellt.
Als Kühlmittel dient Äthanol, das in einem Wärmeaustauscher mit einem Trockeneis-Alkohol-Bad gekühlt wurde. Die Sonden sind aus konzentrischen, dünnwandigen Edelstahlröhren hergestellt (äußerer Durchmesser 0.6 mm). Zwischen dem Sondenschaft und einer ihn umschließenden Metallumhüllung wurde ein Vakuum zur Isolation aufrecht erhalten. An der Sondenspitze waren KuConst-Thermolemente angebracht, durch die die Sondenspitzentemperatur fortlaufend gemessen und auf einem 2-Kanal-Schreiber aufgezeichnet wurde. Durch Regulation der Fließrate des Kühlmittels konnte die Sondenspitzentemperatur mit einer Genauigkeit von +/- 1°C eingestellt und konstant gehalten werden.

6.2.5 Die Kühlkammern von Alexander 1977:

Zur reversiblen Blockade des präfrontalen Cortex bei Resusaffen beschreibt Alexander mit Methanol als Kühlmittel durchströmte "Kühlkammern" zur chronischen Implantation. Den Tieren wurden beidseits, über der Konvexität des präfrontalen Cortex, kreisrunde Bezirke des Schädeldachs im Durchmesser 12.5 mm entfernt. Isolierte

perlenförmige Thermistoren (0.75 mm Durchmeser) wurden durch kleine Schlitze, die in der durch den Knochendefekt freiliegenden Dura gemacht wurden, subdural angebracht. Diese Thermistoren wurden vor der Implantation auf einen Temperaturenschreiber (YSI Modell 42SC) geeicht. Die Kabel der Thermistoren wurden durch 1 mm starke Bohrlöcher ein wenig hinter dem kreisrunden Knochendefekt herausgeführt und zu einer Miniaturverbindung, die an der Hinterseite des Schädels angebracht war, geleitet. Daraufhin wurde in jedes der beiden 12.5 mm großen Löcher die Kühlkammer eingebracht und mit Zahnacryl fixiert.

Die hohlen Kammern werden in Form eines flachen, an beiden Seiten geschlossenen Zylinders aus Edelstahl hergestellt. Sie haben einen Durchmesser von 12.5 mm und eine Höhe von 5 mm. Mitten durch eine jede Kammer führt ein 3 mm starker Kanal, der einen Zugang zum Gehirn für tiefe Temperaturmessungen am Ende des jeweiligen Experiments gestattet. Jede Kammer ist mit einem Paar "weiblicher" luer-lock Verbindungen ausgestattet, die auf beiden Seiten des Zentralkanals montiert sind, um so für den Anschluß der zu- und ableitenden Schläuche zu sorgen. Das Kühlmittel wurde durch eine Passage durch ein Trockeneis-Alkohol-Bad gekühlt und durch Schwerkraft aus einem Reservoir beiden Kammern parallel durch Schläuche zugeführt. Die Menge an Kühlmittel in jedem

der zuführenden Schläuche kann von Hand an Ventilen eingestellt werden. Durch getrennte Abflußschläuche, die genauso wie die zuleitenden Schläuche mit luer-lock Verbindungen an die Kammer angebracht sind, gelangt das Kühlmittel aus den Kammern zu einem Auffangbehälter, von wo es zum Reservoir zurückgeleitet wird. Die cortikale Kühlung wurde durch die Bedienung der Ventile gesteuert und durch konstante Referenz zur subduralen Temperatur, die auf den Schreiber fortlaufend aufgezeichnet wurde, geregelt.
In praxi war es möglich, die Temperatur in jeder Kammer auf 20°C +/- 1°C zu halten. 10 bis 15 Minuten nach Beendigung der Kühlung kehrten die blockierten Strukturen zu ihrer normalen Funktion zurück.

6.2.6 Die Sonde von Kwan 1977:

Die Sonde besteht aus konzentrischen Edelstahlröhren. Zur Isolation des Sondenschafts wird anstatt der Erzeugung eines Vakuums in den den Sondenschaft umgebenden Raum eine Spirale (lazy spiral) aus einem 36 gage Edelstahlkabel mit Teflonüberzug eingebracht. Diese Spirale soll die Wärmekonvektion zwischen Sondenschaft und Metallumhüllung verhindern. Ein zusätzlicher Vorteil dieser Spirale besteht in ihrer Funktion als Platzhalter, der es verhindert, daß die Metallumhüllung mit dem Sondenschaft in Berührung kommen kann.

Als Kühlmittel wird Äthanol (95%ig), das in einem Wärmeaustauscher,der Äthanol und Trockeneis enthält, gekühlt wird, verwendet.

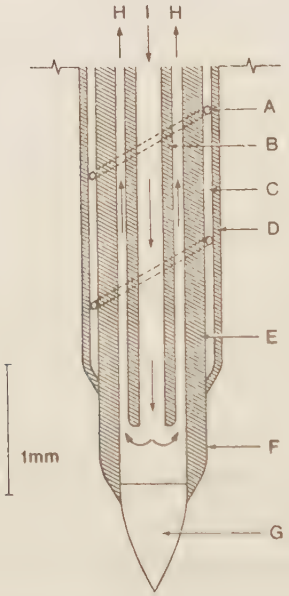


Abb.38: Längsschnitt der Kühlsonde nahe der Sondenspitze: A) = Spirale (lazy spiral) aus einem 36 gage Teflon überzogenen Kabel; B) = 28 gage Edelstahlrohr; C) = isolierender, ringförmiger Zwischenraum; D) = 19 gage dünnwandiges Edelstahlrohr; E) = 21 gage Edelstahlrohr; F) = Gegend der maximalen Gewebekühlung und Platz für den Anschluß des Thermoelements; G) = Edelstahlspitze; H) = Richtung des Kühlmittelablaufs; I) = Richtung des Kühlmittelzulaufs. Alle Verbindungen sind aus Silber gemacht(Silver solder).

Die Temperatur der Sondenspitze wird durch ein der Sondenspitze angeschlossenes Thermoelement (KuConst) gemessen und fortlaufend registriert. Die Bezugsverbindungen des Thermoelements wurden an einer abgelegenen Stelle mit einer konstanten Temperatur von 37°C befestigt. Zwei dieser Sonden wurden in das Kleinhirn von Katzen eingeführt, so daß eine Sonde den Dentatuskern und die andere den interponierten Kern(n.interpositus) kühlte. Mit einem Nadel-Thermoelement wurde in verschiedenen Abständen von der Sondenspitze, deren Temperatur konstant auf 10°C gehalten wurde, die Gewebetemperatur gemessen und Isothermen aufgezeichnet.

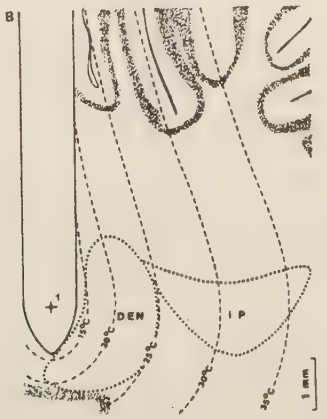


Abb.39: Isothermen bei einer Sondenspitzentemperatur von 10°C in dem mit + gekennzeichnetem Punkt. Die gepunkteten Linien geben die Ausdehnung der Kleinhirnkerne wieder. DEN = Nucleus dentatus; IP = Nucleus interpositus.

Die Isothermen von 20°C, der Temperatur, bei der die synaptische Übertragung erlischt, schließt einen Teil des Dentatuskerns ein und findet ca. 4 mm von der Sondenspitze entfernt wieder Anschluß an den Sondenschaft. Wie aus den Isothermen hervorgeht, konnte mit dieser relativ einfachen Art der Isolation zwar eine gute Begrenzung der Kälteblockade erreicht werden (Isotherme von 20°C), doch kommt es auch entlang des Sondenschafts zur Abkühlung des Gewebes.

6.3 KOHLENDIOXID-SONDE:

6.3.1 Thermo-Kryosonde der Fa. Coderg Medical:

Die Thermo-Kryosonde, die von der Fa. Coderg Medical vertrieben wird, eignet sich zur Kühlung und Erwärmung subcortikaler Strukturen in einem Temperaturbereich von -40 - +70°C. Der Kühleffekt entsteht durch die Ausdehnung von flüssigem CO_2 an der Sondenspitze (Joule-Thomson-Effekt). Durch eine integrierte Heizspirale kann die Sondenspitze bis auf +70°C erhitzt werden. Die Sonde besteht aus zwei konzentrischen Röhren:
einer inneren Röhre, durch die das flüssige CO_2 der Sondenspitze zugeleitet wird und
einer äußeren für den Abfluß.

Der Durchmesser des Schafts beträgt 1.75 mm. Die Sondenspitze erreicht in Luft bei einem optimalen Flüssigkeitsdruck und der gebräuchlichen Spannung von 5 Volt (was einer Leistung von 2.5 Watt entspricht) -30 und +90°C.

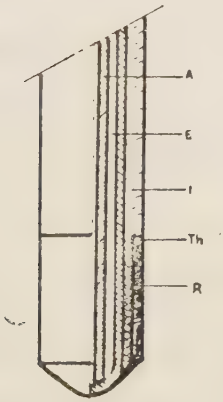


Abb.40: Querschnitt durch die Sonde in der Nähe ihrer Spitze. A) = Zulauf des flüssigen CO_2; E) = Ablauf; I) = Isolation (über die Art der Isolation wurde keine Angabe gemacht); Th) = Thermoelement; R) = Heizwiderstand.

Mit dieser Sonde ist es möglich, sowohl irreversible Läsionen (Temperaturen unter -2°C, bzw. über +57°C) als auch reversible Blockaden (+16°C und ab 45°C) zu erreichen. Die Sonde wird in drei verschiedenen Modellen vertrieben:

Thermo-Cryo-Probe - S ——> zwei Temperaturen, eine zur reversiblen Kälteblockade, eine zur Thermokoagulation, können durch den Operateur an zwei verschiedenen Knöpfen eingestellt werden.

Thermo-Cryo-Probe SR ——> hier ist eine Temperaturmeß und -registriervorrichtung für das Gewebe in der Nähe der Sondenspitze eingeschlossen. Der Operateur kann durch zwei Kontrollknöpfe jede beliebige Temperatur zwischen -10 und +90°C wählen.

Thermo-Cryo-Probe SAR ——> Dieses Gerät entspricht dem vorigen, mit einer zusätzlichen elektronischen Vorrichtung zur Auto-Regulation der gewünschten Temperatur.

6.4 GERÄTE MIT FREON ALS KÜHLMITTEL:

Da Freon (Dichlor-Difluor-Urethan) die in 4.2.1 angegebenen Kriterien für die Verwendbarkeit als Kühlmittel nahezu in idealer Weise erfüllt, wird es von einer großen Anzahl von Autoren bei Kältesonden verwendet. Freon wird entweder als reines Kältetransportmittel verwendet (Byck), oder die Kälte entsteht durch die Ausdehnung des komprimierten Freons an der Sondenspitze (Mark, Benita).

6.4.1 Die Sonde von Mark und Chato 1961:

Die von Chato konstruierte und von Mark vorgestellte Sonde besteht aus zwei Edelstahlnadeln. Die eine Nadel ist 125 mm lang und hat einen äußeren Durchmesser von 1.6 mm. Das distale Ende dieser Nadel enthält eine Kühlkammer von 5 mm Länge und ist abgerundet. Das flüssige Kühlmittel ($Freon_{12}$), das unter Druck steht, kann sich in dieser Kammer ausdehnen, wobei es sich abkühlt und gasförmig entweicht. Das proximale Ende dieser Nadel ist an eine kleine Kammer angeschlossen, die als Zulaufsvorrichtung für das flüssige $Freon_{12}$ dient. Eine zweite, kleinere Nadel mit einem äußeren Durchmesser von 1 mm befindet sich innerhalb der größeren Nadel. Ihre distale Spitze wurde abgeschrägt und kann durch eine Flügelschraube an ihrem proximalen Ende gegen den Einlaßkanal der Kühlkammer gesenkt bzw. gehoben werden. Dadurch wird der Zufluß des Kühlmittels von der äußeren Nadel in die Kühlkammer kontrolliert. Zusätzlich dient diese innere Nadel als Ausgang für das ausgedehnte Gas von der Kühlkammer; durch sie wird das kalte Gas im Zentrum der Sonde geleitet, wobei verhindertwird, daß sich die äußeren Teile der Sonde, durch die das ungekühlte, flüssige Kühlmittel zur Kühlkammer fließt, abkühlt.

Diese Sonde wurde Katzen stereotaktisch,3 oder 4 mm vom Kern des dritten Gehirnnerven entfernt,implantiert. Thermoelemente wurden im Abstand von 1 und 3 mm von der Sondenspitze entfernt fixiert. Die Augen der Katzen wurden vor, während und nach der Kühlung der Sondenspitze auf 5°C fotographiert.

Abb. 41: Links: Kühlsonde mit einer Eiskugel um ihre Spitze. Rechts: Pupillengröße der Katzenaugen vor (oben), während (Mitte) und nach (unten) der Kühlung durch die Sonde, die sich 4 mm vom Kern des dritten Gehirnnerven befand.

Während der Experimente wurden die Augen hell beleuchtet. Innerhalb von 20 Sekunden nach Kühlbeginn war die ipsilaterale Pupille voll- und die contralaterale Pupille teilweise dilatiert. 45 Sekunden nach Beendigung der Kühlung hatten die Pupillen ihre normale Größe wieder erreicht. Dieses Verfahren wurde bei mehreren Katzen mit Kühlzeiten bis zu 10 Minuten wiederholt, wobei sich jedes Mal die gleichen Effekte zeigten.

6.4.2 Das Gerät von Byck und Jennings 1969:

Byck und Jennings beschreiben ein Sondensystem zur chronischen Implantation mit Freon als Kühlmittel. Die Sonde wird über stereotaktisch implantierte Führungsschäfte in das Gehirn eingeführt. Der Führungsschaft für eine 23 gage Nadel besteht aus einer 20 gage dünnwandigen Edelstahlnadel, die an ihrem Ende verschlossen wird und mit einem luer-lock Oberteil verbunden ist. Eine Rinne wird in eine Seite des Schafts gefräßt. In dieser Rinne wird ein 0.05 mm KuConst-Thermoelement, das mit einem Lacküberzug isoliert wurde, befestigt. Ein Keramikblock in der luer-lock Verbindung hält die 0.254 mm dicken Kupfer- und Constantankabel und dient ihnen als Platzhalter. Die Sonde an sich besteht aus konzentrischen Röhren, die aus subkutanen Nadeln aus hochgehärtetem Edelstahl in der geeigneten Größe hergestellt werden.
Das innere Rohr, das für einen effektiven Kühlmittelfluß eine möglichst dünne Wand haben soll, wird entweder aus einem speziellen Rohr hergestellt (Superior tube) oder es wird eine 26 gage saumlose Nadel so lange geschliffen und poliert, bis eine Wanddicke von ca. 0.025 bis 0.12 mm erreicht wird. Die Verbindung mit den zu- und abfließenden Röhren wird über Federverbindungen gewährleistet. Wird die Kühlflüssigkeit durch die innere Röhre zur Sondenspitze geleitet und durch den ring-

förmigen Zwischenraum zwischen innerer und äußerer Röhre zurückgeführt, so wird nur die Sondenspitze gekühlt. Da der Kühlmittelrückfluß in dem äußeren Ring ziemlich langsam ist, kommt es an der Spitze zum Wärmeaustausch und die zurückfließende Flüssigkeit ist warm.

Abb.42: Konstruktion der Sonde (links Querschnitt) und des Führungsschafts (rechts Außenansicht). Abmessungen in mm oder Nadel gage. Die Länge der Sonde ist nicht maßstabsgetreu dargestellt. Die Nagel gage Equivalente in mm sind:
18 gage dünnwandig = 1.27 mm o.d. x 0.99 mm i.d.
19 gage = 1.08 mm o.d. x 0.68 mm i.d.
20 gage dünnwandig = 0.902 mm o.d.x 0.48 mm i.d.
23 gage dünnwandig = 0.635 mm o.d.x 0.381 mm i.d.
24 gage = 0.559 mm o.d.x 0.292 mm i.d.
o.d. = äußerer Durchmesser, i.d. = innerer Durchmesser.

Wird der Kühlmittelfluß umgedreht, entsteht an stelle eines "Kälteballs" ein Kältezylinder im Gewebe.
Das verwendete Pumpsystem kann manuell oder automatisch bedient werden (Abb.43). Das Kühlmittel befindet sich in

einem Reservoir mit einem Molekularsieb, um eventuell losgelöste Teilchen zu entfernen. Von hier fließt es durch einen Maschendrahtfilter (F1) und einem Abschaltventil (V1) zu einer Hochdruckpumpe. EinAkkumulator (A) dämpft die Pulsation des Kühlmittels nach der Pumpe (a).

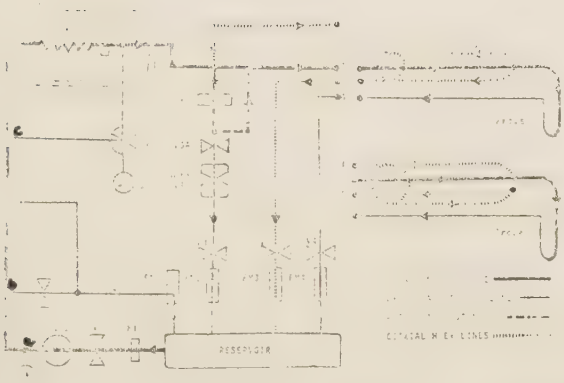


FIG. 2. Flow diagram for manual and automatic versions of the cooling pump system. For description see text. A: accumulator 15 inches "Greerlator"; C: HPLC axial feed line; F: filter, wire mesh, 3 to 5 μ 1/2 filter, Teflon mat, 1 to 20 μ nom; FM1: flow meter, simple view tube, FM2: flow meter, Brooks "Sho-Rate 1300"; FM3: flow meter, Brooks "Sho-Rate 1 FM4: flow meter, Brooks "Sho-Rate 1 ... ge, 0-300 psi, Webster, a1: Ex: ... exel ... ger; pump: American Meter Control series 30; reservoir, modified Nikor developing tank; V1: valve, shutoff Cajon Scan 50-6; V2: valve, manual Brooks "Flow-Mite"; V3: valve, pressure relief, Re... Jone P670; V4: valve, metering, Brooks 1-LF, orifice no. 6; V5: valve, metering Hoke 200-1"; V6: valve, metering, Nupro S series; V8: valve, shutoff, Diaflo; V7: valve, flapper feed back controlled; V8: valve, metering Bro... orifice no. 3; V9: valve, selector Hoke "S... Warm low-pressure lines, "Swagelok" N1 G1, S... re; Moore; warm high-pressure lines "Swagelok" 1/2 G... ad cold lines, Teflon TFE, tube fittings, "Swagelok" for fractional inch tubing; Dirrik-Byes spring connectors for gauge tubing; molecular sieve in reservoir Linde 4AXH-2.

Abb. 43: Schema des Pumpsystems.

Von hier wird das Kühlmittel durch Hochdrucknylonröhren zur einer Kontrollschaltung (b) geführt, von wo es entweder durch das manuell betätigte Bypass-Ventil (V2) oder durch das automatische Druckentlastungsventil (V3) durch einen visuellen Flow-Meter (FM1) hindurch in das Reservoir zurückgeleitet bzw. dem Wärmeaustauscher (Hex) zugeführt wird. Der Wärmeaustauscher besteht aus einer

24 feet langen Edelstahlröhre mit einem Teflonfilter am Ende (F2), die in ein Trockeneis-Alkohol-Bad getaucht ist. Dieser Filter sorgt für eine abermalige Filtration, bevor das Kühlmittel den eigentlichen Sonden zugeleitet wird. Das Kühlmittel, das jetzt eine Temperatur von ca. -75°C hat, gelangt durch das innere Rohr einer koaxialen Teflonleitung zu einem Punkt nahe der Sonde (g), von wo sein Hauptteil durch das äußere Rohr dieser koaxialen Leitung und durch ein Meßventil (V5) und einem Fließratenzähler (FM3) zurück ins Reservoir gelangt. Der Rest der Flüssigkeit wird der Sonde zugeleitet, von wo sie nach erfolgtem Wärmeaustausch durch ein Meßventil (V4) und einen Flow-Meter (FM4) zum Reservoir zurückgeleitet wird. Der Sondendurchfluß und damit der Kühleffekt kann ziemlich genau durch Ausgleich der "rückwärtigen" Drucke durch die Ventile V4 und V5 geregelt werden. Der koaxiale Rückfluß durch das Ventil V5 dient sc sowohl für die Regulation des Sondendurchflußes als auch als Schutz gegen die Erwärmung des Kühlmittels, bevor es zur Sondenspitze gelangt. Ein zusätzliches Rücklaufkontrollsystem (V8 und FM2) ist für den gleichzeitigen Gebrauch von 2 Sonden angebracht, wobei beide Sonden durch eine einzige gemeinsame Zuleitung durchflossen werden, trotzdem aber getrennt regulierbar sind. Dies kann auch bei automatischer Kontrolle geschehen. Der Druck in dem System

kann auf beiden Seiten des Wärmeaustauschers entweder bei Punkt c) oder d) durch ein Wechselventil (V9) und einem Druckmesser (G) gemessen werden. Der maximal erreichbare Druck beträgt 500 psi*, obwohl für viele Experimente nicht mehr als 100 psi erforderlich sind. Die Temperatur wird im Wärmeaustauscherbad und in dessen abführender Leitung mit KuConst-Thermoelementen gemessen. Manchmal ist es erwünschenswert, eine höhere Fließrate mit einem wärmeren Kühlmittel zu verwenden. Hierfür kann ein d-c Heizer in die zuführende Leitung der Sonde gebracht werden. Dieser Heizer kann dann auch zur Erwärmung der Sonde verwendet werden. Bei diesem oben beschriebenen System geschieht die Temperaturkontrolle rein manuell. Um die Pumpe auf Automatik umzustellen, müssen einige Veränderungen getroffen werden: das Teilstück e-f wird nicht benützt;
zuerst wird ein triaxialer Wärmeaustauscher installiert (CHEx Automatic). Dieser ermöglicht die unabhängige Kontrolle der Kühlflüssigkeit, die sich außerhalb der Sonde befindet. Die Flüssigkeit gelangt durch die Hochdruckleitungen der Sonde zum Punkt i); von dort fließt sie durch eine getrennte Leitung zum Punkt 3. Dies wird auch hier durch das Ventil (V5) kontrolliert.

* 1 psi ≙ 0.7142 kg/cm².

Eine die Fließrate begrenzende Öffnung (V6) leitet die Flüssigkeit entweder zur Sonde über Punkt f) zu Punkt 2 oder zum automatischen Kontrollventil (V7). Durch Betätigung des Abschaltventils (V6A), welches dem Ventil V7 vorgeschaltet ist, kann augenblicklich zur manuellen Kontrolle zurückgekehrt werden. Der Druck in den Leitungen nach V6 wird konstant gehalten. Öffnet sich das automatische Ventil (V7), so steigt der Druck in den Sondenleitungen und damit die Fließrate. Dieses Ventil erhält sein Kontrollsignal von einem Thermoelement, das sich in dem implantierten Schaft befindet. Das Signal wird von einem digitalen Thermoelement-Thermometer (United System Incorporated) gemessen und über ein Potentiometer zurückgeleitet. Die erwünschte Temperatur kann über eine Schalttafel in ^{o}C dem System eingegeben werden. Die eingegebene Temperatur wird fortlaufend mit der tatsächlichen Temperatur am digitalen Thermometer verglichen. Dadurch ist es möglich, die erwünschte Temperatur mit einer Genauigkeit von +/- $0.1^{o}C$ innerhalb von 15 Sekunden nach Einschalten des Geräts zu erreichen.

Dieses Sondensystem wurde in der gleichen Ausführung auch von Brooks (1973) und Conrad (1974,1975) zur Dentatuskühlung bei Affen verwendet. Abbildung 44 gibt die Temperaturprofile im Gehirn bei einer Schafttemperatur von 10 bzw. $20^{o}C$ wieder. Die Werte wurden mit

einem Thermoelement, das an einer stereotaktisch geführten Nadel befestigt war, in 1 mm Intervallen ermittelt. Wie aus der Abbildung hervorgeht, befindet sich der Bezirk mit den tiefsten Temperaturen nahe der Spitze, aber nicht direkt an ihr. Viel mehr erstreckt er sich in einem ca. 3 mm langen Segment, das ca. 1.5 mm hinter der Spitze beginnt (gestrichelte Linie in Abb. 44a).

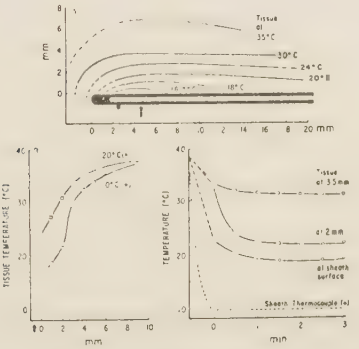


Abb.44: Die Gewebetemperatur im Bereich des Schaftes.
A) die durch 1 bewegliches Thermoelement ermittelten Isothermen im Gehirn. Die durch das am Schaft fixierte Thermoelement (ausgefüllter Kreis) gemessene Bezugstemperatur war 10°C. Der Pfeil zeigt das Zentrum der kältesten Region (gestrichelte Linie). Der Führungsschaft ist schwarz, die in ihm befindliche Sonde weiß gezeichnet.
B) die Gewebetemperaturen in verschiedenen Entfernungen von der kältesten Zone bei Schafttemperaturen von 10°C (Kreise) bzw. 20°C(Viereck)für eine Dauer von 2 min.
C) zeitlicher Verlauf der Veränderung der Gewebstemperatur. Abstand vo m kältesten Bezirk: 3.5; 2.0 und 0 mm, 0.5 min. nach Öffnung des Kühlmittelzulaufs. Die Temperatur des Führungsschaftes erreichte 10°C bei Zeit 0 (nach Brooks,1973).

Die eingestellte Temperatur wurde mit einer Genauigkeit von 0.1°C innerhalb von 15 Sekunden erreicht. 60 Sekunden nach Abschalten des Kühlkreislaufs erreichte die Sonde wieder Normaltemperatur.

6.4.3 Das Sondensystem von Benita 1972,1977:

Zur reversiblen Kälteblockade bei Nerven und tiefen Strukturen im Gehirn verwendet Benita das von ihm 1972 vorgestellte und 1977 modifizierte Sondensystem. Die Sonde (Abb. 45 Schema) besteht aus drei konzentrischen Edelstahlröhren. Das innere Rohr dient als Zulauf (innerer Durchmesser 0.2 mm, äußerer Durchmesser 0.3 mm). Durch dieses wird das flüssige $Freon_{12}$ dem Verdampfer zugeleitet. Dieser besteht aus einem zweiten Rohr (innerer Durchmesser 0.7 mm, äußerer Durchmesser 0.8 mm), das mit ca. 600°C an den oberen Teil der inneren Seite eines ovalären Silberballs hartgelötet wurde und diesen so verschließt. Die Kälte entsteht durch die Ausdehnung des $Freon_{12}$. Diese Ausdehnung wird durch den Volumenunterschied der beiden Röhren sowie durch den Druckabfall, der durch einen Kompressor erzeugt wird, ermöglicht. Die dritte, äußere Röhre (innerer Durchmesser 1 mm, äußerer Durchmesser 1.1 mm), wird an den oberen Teil der äußeren Wand des Silberballs hartgelötet. Der Zwischenraum zwischen der äußeren und mittleren Röhre bildet so eine Luftumhüllung,

die 1 mm von der Spitze des Silberballs entfernt beginnt.

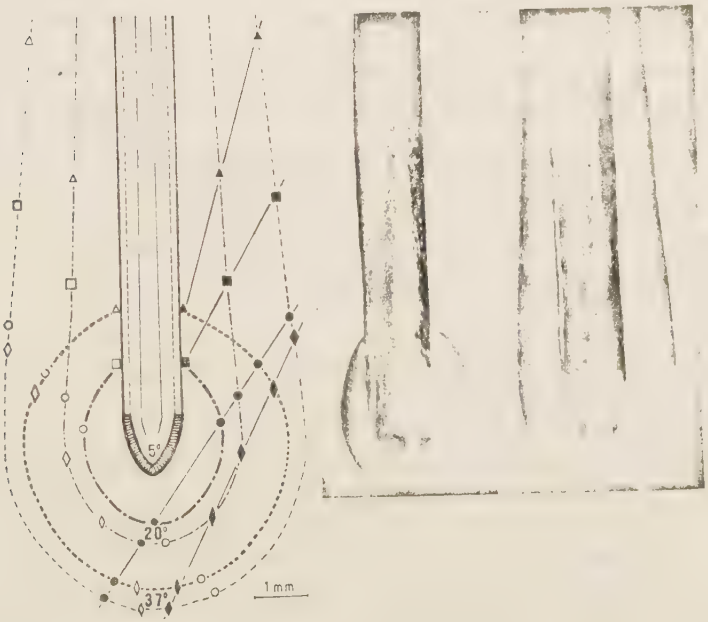


Abb.45: Die Kälteausdehnung zwei verschiedener Sonden. Das Schema links zeigt die Ausdehnung zweier verschiedener Isothermen von 20 und 37°C (dicke gestrichelte bzw. gepunktete Linie) bei einer Sondenspitzentemperatur von 5°C mit und ohne Vakuumisolation. Beide Male wurden die selben KuConst-Thermoelemente verwendet. Die Isothermen wurden durch eine begrenzte Anzahl von Messungen, die in eine Ebene projeziert wurden erhalten. Die Symetrie der Isothermen wurde durch spiegelbildliche Aufzeichnung der erhaltenen Meßwerte vervollständigt. Die Fotographien auf der rechten Seite zeigen die beiden unterschiedlichen Effekte, die bei der Kühlung auf -12°C entstehen, wobei beide Sonden länger als 1 min. (Belichtungszeit des Fotors 1 min.) in Wasser mit 37°C getaucht wurden. Beachte, daß sich in Übereinstimmung mit den erhaltenen Isothermen die Eiszone bei Vakuumisolation nur auf das Gebiet der Sondenspitze beschränkt, während sie sich ohne Vakuumisolation entlang der ganzen Sonde erstreckt (Benita 1972c).

Um eine effektive Isolation des Sondenschafts zu erreichen, wurde eine Vakuumpumpe angeschlossen, durch die ein Vakuum von 10^{-2} mmHg aufrecht erhalten werden konnte. Dadurch wird der wirksame Kühlbezirk auf die Sondenspitze beschränkt. In der Sondenspitze sind KuConst-Thermoelemente zur fortlaufenden Temperaturmessung integriert.

Diese Sonde wird an ein Gerät angeschlossen, das den Kühlmittelzulauf zur Sonde in einem geschlossenen Kreislauf ermöglicht (siehe Abb. 46). Dadurch wird ein Ausfall des Systems durch Verstopfung der Kanülen durch kondensiertes Wasser oder Staub weitgehend vermindert. Da der Druck und die Fließrate des Kühlmittels in diesem geschlossen Kreislauf gut kontrolliert werden können, kann die Kühlung leicht wiederholt und für lange Zeit aufrecht erhalten werden. Die Sondenspitzentemperatur wird innerhalb von 5 Sekunden mit einer Genauigkeit von +/- 1°C erreicht. Bei Anschalten des Geräts wird das Kühlmittel dem Zuflußrohr über den Verteiler mit mehreren Ventilen zugeleitet. Stehen die Ventile in einer anderen Position, so wird die Flüssigkeit aus dem Zuflußrohr abgesaugt. Dadurch wird die Kühlmittelausdehnung an der Sonde augenblicklich gestoppt, wodurch eine schnelle Wiedererwärmung der Sondenspitze ermöglicht wird. Auf diese Weise kehrt die Sondenspitzentemperatur innerhalb von 10 Sekunden zur

Körpertemperatur zurück. Bei Sonden, bei denen diese Vorsichtsmaßnahme nicht getroffen wird, dehnt sich die zum Zeitpunkt der Unterbrechung der Flüssigkeitszufuhr noch in der Sonde befindliche Restmenge noch aus und führt so zu einer unkontrollierten Kühlung.

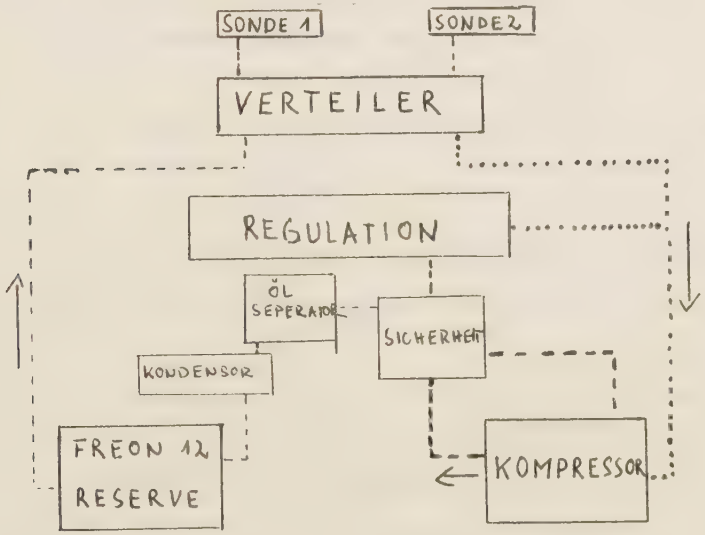


Abb.46: Das Schema gibt das Gerät mit zwei angeschlossenen Sonden, die in einem geschlossenen Kreislauf arbeiten, wieder. Sind die Sicherheitsventile geschlossen, arbeitet der Kompressor in einem kleinen Kreislauf (dick gestrichelte Linie). Sind die Ventile geöffnet, so stehen alle Bestandteile miteinander in Verbindung. Die Flüssigkeit ($Freon_{12}$) wird komprimiert und gelangt in einen Öl-Separator (weil sie mit Öl aus dem Kompressor vermischt ist); daraufhin wird sie kondensiert und gelangt - flüssig - in den Tank. Das Regulationssystem gestattet es über den Verteiler, der das Freon den Sonden zuführt, die gewünschte Temperatur innerhalb von 5 sec. zu erreichen. Nach seiner Ausdehnung wird das Freon über den Kompressor zurückgeführt, womit der Kreislauf von neuem beginnt. Die gestrichelten Linien bezeichnen die Teile mit hohen Drucken, die gepunkteten diejenigen mit niedrigen Drucken (nach Benita, 1972b).

Dieses Sondensystem ist seit 1972 unter dem Namen "Cryolab-2" im Handel. Ein neueres, verbessertes Modell "Cryolab-3" wurde 1977 vorgestellt (Benita,1977, Laurent,1977). Es zeigt gegenüber dem oben beschriebenen Modell folgende Verbesserungen:

1) Durch einen $Freon_{12}$ Heizer kann die Temperatur der Sondenspitze noch feiner reguliert werden (von +15°C - +25°C anstatt von +10° - +15°C).

2) Ein sehr stabiler Hochdruckkompressor ermöglicht es, den Drucken des $Freon_{12}$, die bei gemäßigter Kühlung (20°C) über 12 kg/cm² erreichen, zu widerstehen. Darüberhinaus erzeugt sein An- bzw. Ausschalten simultan die Öffnung bzw. Schließung der $Freon_{12}$ Kreisläufe im Gerät.

3) Für den Fall, daß die Drucke des Freons 12 kg unterschreiten, existiert ein doppeltes Sicherheitssystem.

a) über einen Thermostat wird das $Freon_{12}$ erwärmt,

b) über einen Druckmesser wird diese Erwärmung automatisch gestoppt, sobald der Druck wieder 12 kg erreicht.

Eine zusätzliche Regulation bringt die Sondenspitzentemperatur innerhalb von Sekunden auf 37°C, egal ob die aktuelle Temperatur -20 oder +20°C beträgt, oder von -20 auf +20°C.

4) Dank zweier unabhängiger, thermoelektrischer Schaltkreise kann die Sondenspitzentemperatur von 2 Sonden, die simultan am gleichen Gerät arbeiten können, abgelesen werden.

Für den Anschluß an dieses Gerät sind auch zwei "chronische" Sonden entwickelt worden (Benita,1977). Die chronische Sonde zur Kühlung der Gehirnoberfläche sowie die chronische Sonde zur Kälteblockade tiefer Strukturen bestehen aus drei konzentrischen Edelstahlröhren (siehe Abb.47). Die konkave Oberfläche der ersteren (1) sowie die Spitze der zweiten (2) sind aus Silber gefertigt.

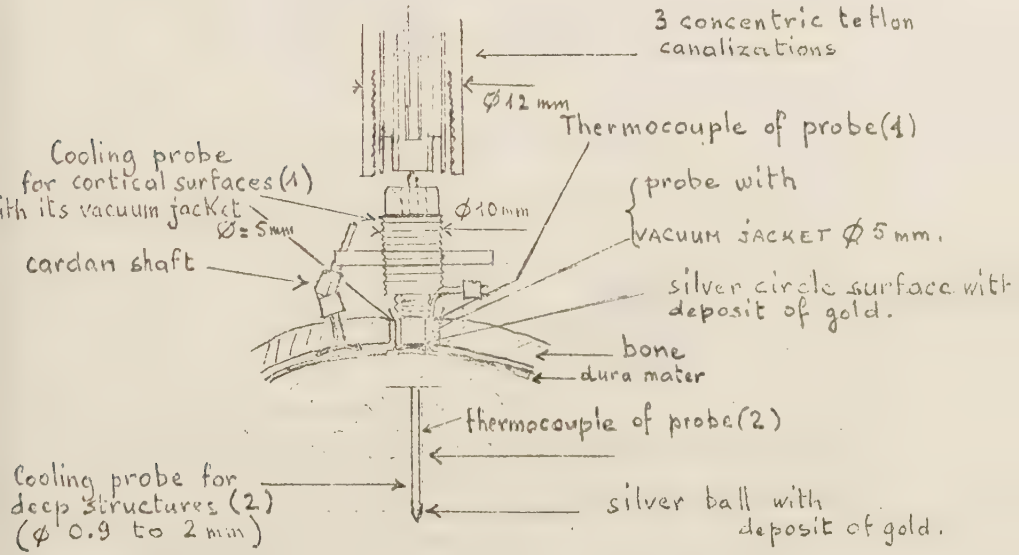


Abb.47: Chronische Sonde (Benita,1977).

Um eine elektrolytische Schädigung dieser Oberflächen durch den verlängerten Kontakt mit dem Nervengewebe zu verhindern, wurden sie mit einer Lage Gold überzogen. Die Vakuumisolation ermöglicht es, die Kühlung auf die konkave Oberfläche (1) bzw. auf die Oberfläche des "Silberballs" zu beschränken. Die an diesen Oberflächen befestigten Thermoelemente werden an einen thermoelektrischen Schaltkreis mit einem speziellen Thermometer für das "Cryolab-3" angeschlossen. Dadurch kann die Temperatur zwischen diesen Oberflächen und dem Nervengewebe abgelesen werden. Die Befestigung dieser Sonden an den Schädelknochen wird durch einen Kardanschaft, der mit einer Feststellschraube endet, gewährleistet.

6.5 DIE "GASMETHODE" VON OMMAYA 1961:

Eine Anordnung zur chronischen, lokalisierten, cortikalen Kühlung unter Zuhilfenahme von gekühlter, trockener Luft beschreibt Ommaya 1961.
Trockene Luft wird unter Druck über einen regulierbaren Fließratenzähler zu einem Wärmeaustauscher geleitet und gelangt von da zu einer kleinen Metallkammer, wo sie sich ausdehnen kann und entweicht. Dadurch wird die Metallkammer gekühlt. Dieser Temperaturabfall kühlt eine kleine Menge von 10%igen Glycerin in Wasser, das sich in einem Latex-Sack, der aus einem Kondom gefertigt wurde

und an die Metallkammer angeschlossen ist, befindet. Auf diese Weise kann, wenn der Latex-Sack auf die Cortexoberfläche, an deren Windungen er sich anschmiegt, gebracht wird, eine gut begrenzte Fläche des Cortex gekühlt werden. Mit Thermoelementen wurde die Temperatur im Gehirn in verschiedenen Tiefen direkt unter dem Sack vor, während und nach der Kühlung sowie die Temperatur der Luft in der Metallkammer gemessen. Desweiteren wurde die rektale Temperatur fortlaufend aufgezeichnet.

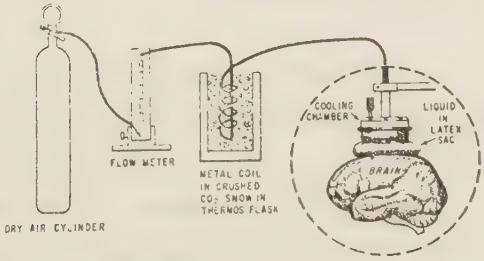


Abb.48: zeigt die beschriebene Methode zur regionalen cortikalen Kühlung unter Zuhilfenahme von trockener Luft als Wärmeaustauscher. Die Kühlkammer ist in viel größerem Verhältnis zum Cortex als das tatsächlich der Fall ist, gezeichnet (nach Ommaya).

Abbildung 49 zeigt das Temperatur-Zeit-Verhältnis während der cortikalen Kühlung durch die"Gasmethode".

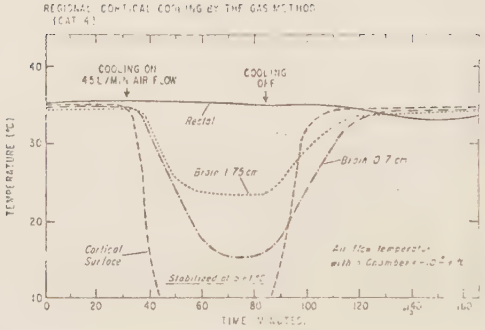


Abb. 49: Temperatur-Zeit-Verhältnis während cortikaler Kühlung durch die "Gasmethode".

Wie aus der Abbildung 49 hervorgeht, konnten Temperaturen von 15 +/- 1°C in 0.7 cm Tiefe und 25 +/- 1°C in 1.75 cm Tiefe ohne weiteres 18 bis 20 Minuten nach Einschalten der Luftzufuhr erreicht werden. Hierzu sind Fließraten von 40 - 45 Litern Luft pro Minute erforderlich, wobei die Lufttemperatur in der Kammer innerhalb von 3 - 5 Minuten eine Temperatur von -10°C erreicht. Sowohl bei einmaligen als auch bei wiederholten Experimenten konnte kein makroskopischer Anhalt für eine Schädigung des Gehirns gefunden werden (nach Ommaya).

6.6 STICKSTOFFSONDEN:

6.6.1 Die Sonde von Cooper 1961:

Cooper kann als Vater der Neurokryochirurgie bezeichnet werden. Seine 1961 veröffentlichte Sondenkonstruktion gab den Anstoß zur großen Verbreitung der Kälteanwendung in der Neurochirurgie. Wegen den vergleichsweise hohen Kosten für Stickstoffsonden, die zum größten Teil durch die Sicherheitsvorkehrungen, die wegen der großen Kälteleistung von flüssigem Stickstoff getroffen werden müssen, verursacht werden, bleibt die Anwendung von Stickstoffsonden größtenteils auf die Kryochirurgie beschränkt, wenngleich es durchaus möglich ist, durch Verminderung der Fließrate eine gemäßigte Kühlung zu erzielen. Cooper verwendet die reversible Blockade routinemäßig vor der endgültigen Läsion, indem die Sondenspitzentemperatur zwischen +18° und +2°C eingestellt wird, und die Effekte dieser "Testläsion" mit dem gewünschten Erfolg verglichen werden. In Abbildung 50 ist das Diagramm der ersten, von Cooper entwickelten Stickstoffsonde wiedergegeben. Der flüssige Stickstoff wird aus einem Reservoir über eine biegsame, isolierte Leitung zur Sonde gebracht. Die Sonde besteht aus einem inneren und äußerem Rohr sowie der Sondenspitze aus rostfreiem, hochgehärtetem Edelstahl. Zur Isolation des Sondenschafts wurde dieser mit

einem elektrisch leitenden Kupferkabel mit einem hohen Widerstands-Temperatur-Koeffizienten umwickelt. Der flüssige Stickstoff wird mit einem Druck von 22 pound pro inch²* über Atmosphärendruck in die innere Röhre gepreßt und zur Sondenspitze geleitet. An der Sondenspitze verdampft er und entweicht - gasförmig - durch das äußere Rohr, wo er von einer angeschlossenen Vakuumpumpe mit einem Unterdruck von 15 pound pro inch² abgesaugt wird.

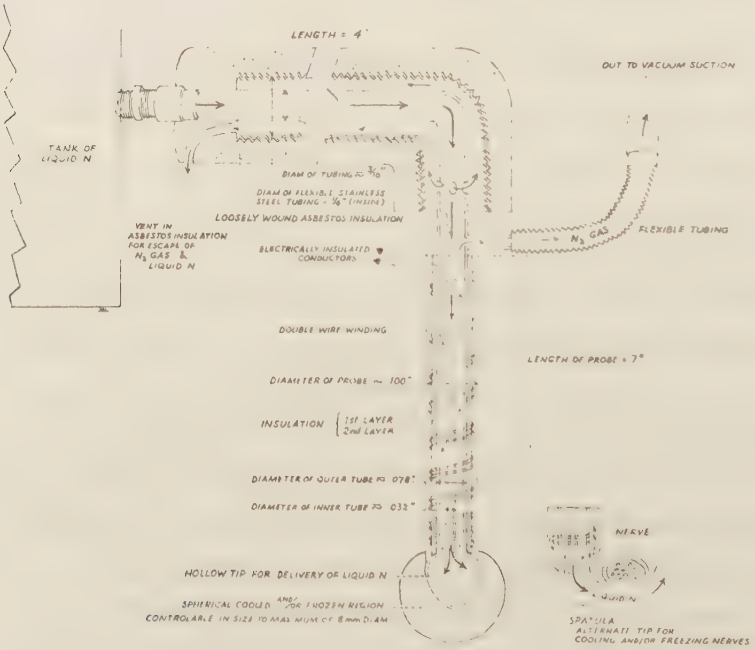


Abb. 50: Diagrammatische Darstellung der Kältesonde (Cooper 1961).

* 1 pound = 1 lb = 0.453 kg
1 inch = 25.4 mm

Abgesehen von der Sondenspitze werden die übrigen Teile der Sonde durch das elektrisch leitende Kupferkabel auf Körpertemperatur gehalten. Die Kühlung beschränkt sich auf 4 mm auf jeder Seite der Sondenspitze, so daß durch diese Sonde eine kugelige Läsion bis zu einer maximalen Größe von 8 mm erzeugt werden kann.

Dieses Modell wurde im folgenden Jahr durch Cooper noch dahingehend verändert, daß das isolierende Kupferkabel durch einen Vakuummantel ersetzt wurde (Cooper 1962). Desweiteren gestattet nun ein angebrachtes Thermoelement die fortlaufende Registrierung der Sondenspitzentemperatur. Durch Regelung des Kühlmittelüberdrucks und damit der Fließrate des Stickstoffs war es nun möglich, Sondenspitzentemperaturen im Bereich von 37°C bis zu -160°C einzustellen. Dieses Gerät wurde 1963 abermals modifiziert (Cooper 1963). Der das Kühlmittel zuführende isolierte Schlauch ist nun abnehmbar, genauso wie die eigentliche Sonde als integrierte Eigenheit mit ihrer Vakuumisolation und dem angebrachten Thermoelement mit seinen Kabeln abnehmbar ist und durch andere Sonden verschiedener Größe und Form ersetzt werden kann. Das Kältegerät als eine Einheit besteht aus dem Zufuhrsystem für das Kühlmittel sowie dem Kontrollgerät mit geeigneter Temperatur-Zeit-Registrierung. Die vorgewählte Sondentemperatur wird

durch ein automatisches Fließratenkontrollsystem aufrecht erhalten, wobei die aktuelle Sondenspitzentemperatur fortlaufend aufgezeichnet wird (siehe Abb. 51).

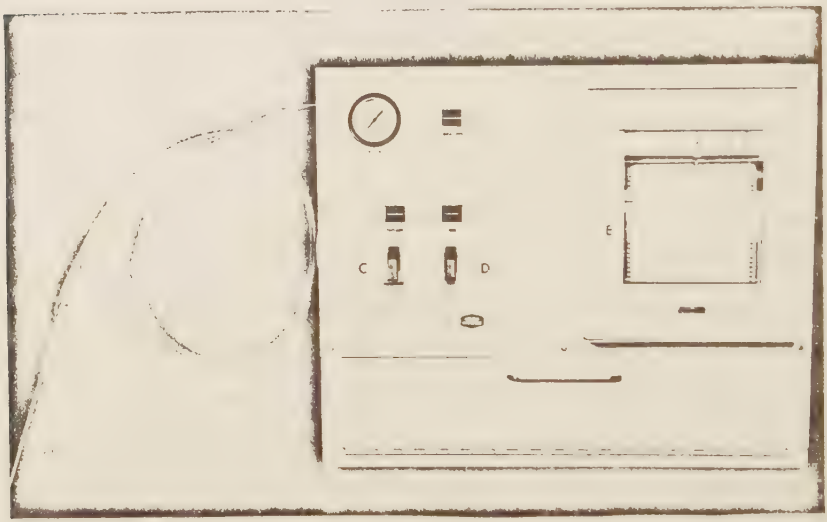


Abb. 51: Das komplette Kältechirurgische System.
A) Die vakuumisolierte Sonde
B) Vakuumisolierte, abnehmbare Zulaufsleitung. Durch sie wird das flüssige N_2 der Sonde zugeführt und das resultierende gasförmige N_2 abgesaugt. Darüberhinaus verlaufen die Kabel der Thermoelemente entlang dieser Leitung zum Aufzeichner.
C) An-Ausschalter für das unter Druck stehende N_2 Reservoir.
D) An-Ausschalter für den Zulauf des flüssigen N_2 zur Sonde.
E) Temperatur-Kontrollmechanismus und Aufzeichner der aktuellen Sondenspitzentemperatur.

6.6.2 Die Sonde von Kandel:

Während die Cooper'sche Kryoapparatur inzwischen von einer kaum übersehbaren Anzahl medizinischer Zentren in der ganzen Welt zu vielfältigen Indikationen angewandt wird, gingen die russischen Neurochirurgen um E.I.Kandel einen anderen Weg zur Konstruktion einfacher Stickstoffsonden für die Kryochirurgie subcortikaler Strukturen.
Anstelle des Oberdruckvorratsbehälters in der Cooper'schen Sonde befindet sich der flüssige Stickstoff bei der Kandel'schen Konstruktion in einem isolierten Aufsatz direkt über der Sonde und läuft beim Vereisungsvorgang solange in die Sondenspitze, bis das ganze N_2-Reservoir aufgebracht ist. Die Läsionsgröße resultiert aus der zu Beginn des Eingriffs eingegebenen N_2-Menge (z.B. für Kryothalamotomie 40 ml N_2; für Subthalamotomie 25 ml N_2, Frierzeit 3 min.) (Kandel, 1962).
Die eigentliche Sonde ähnelt dem Cooper'schen Vorbild, der Sondenschaft ist vakuumisoliert, die Sondenspitze besteht aus Silber. Zur Sondenlokalisation mittels EEG sind Elektroden an der Sondenspitze und -schaft angebracht. Die reversible Kälteblockade ist mit diesem Gerät nicht ausnutzbar.

6.7 THERMOELEKTRISCHE GERÄTE:

6.7.1 Die Sonde von Stuart und Ott 1962:

Stuart und Ott stellten drei verschiedene Peltier-Sonden, welche sich zur Kühlung der Cortex-Oberfläche, subcortikaler Strukturen sowie der Haut eignen, vor. Diese Sonden zeigt Abbildung 52.

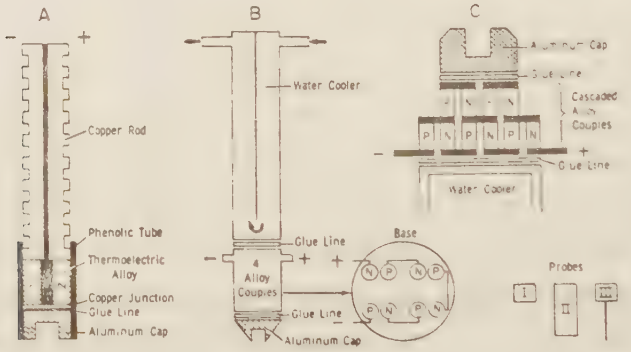


Abb. 52: Schema der drei Sonden, die zur Kühlung und Erwärmung des Gehirns entworfen wurden. Die Polaritätszeichen zeigen die kalten Verbindungen an der Basis einer jeden Sonde. Die Abbildung ist nicht maßstabsgetreu.

Sonde A ist die einfachste und besteht aus einem p- und einem n- leitenden Halbleiterstück aus Wismuth-Tellurit, jedes mit den Abmessungen 25 mm x 4.5 mm x 2.5 mm. Um eine Verbindung zwischen beiden herzustellen,

wurde eine runde Kupferbasisplatte (1 mm dick und 1 cm Durchmesser) an die Halbleiterstücke gelötet. Das verwendete Lötzinn hat einen Schmelzpunkt von 142°C und besteht aus 50% Wismuth, 47,5% Zinn und 2.5% Antimon. An diese Kupferplatte wird mit Epoxy-Harz eine anodisierte Aluminiumkappe befestigt. Diese Kappe, mit einem zylinderförmigen Sockel (6 mm tief und 6 mm im Durchmesser), war mit einer Schraube versehen, um auswechselbare Sondenspitzen (Probes I, II, III in Abb. 52) zu befestigen. Um die spröden Halbleiter zu schützen, wurden diese mit einem Phenolplastikrohr umgeben. Die warme Seite der Halbleiter wurde mit Kupferstäben verbunden, die an einem stereotaktischen Gerät angeschlossen werden konnten und zusätzlich als Wärmeableitung wirkten. Aus diesem Grund wurden die Stäbe meanderförmig gebogen, um ihre wirksame Oberfläche zu vergrößern.
Sonde B ist grundsätzlich wie Sonde A konstruiert, nur daß hier ein Wasserkühler die Kupferstangen ersetzt und der Phenolschlauch (in Abb. 52 nicht dargestellt) vier Halbleiterpaare mit den gleichen Abmessungen wie in Sonde A einschließt. Wie aus der Abbildung hervorgeht, sind die Halbleiterpaare elektrisch in Serie und thermisch parallel geschaltet. So fließt der Strom an der kalten Seite (der Sondenspitze zugekehrt) von n- zu p-leitenden Schenkeln und an der warmen Seite von p- zu n-leitenden.

Sonde C stellt eine Erweiterung der Sonde B dar. Hier sind die Halbleiterpaare in einer Kaskadenschaltung angebracht, um einen größeren Temperaturgradienten zu ermöglichen (auch hier ist der Phenolschlauch, der die Halbleiterpaare umschließt, nicht dargestellt). Während der Kühlung stehen die beiden kalten Verbindungen, die mit der Aluminiumkappe wärmeleitend verbunden sind, mit ihrer warmen Seite in Kontakt mit den drei kalten Verbindungen der zweiten Lage. Die warmen Stellen dieser zweiten Lage stehen ihrerseits in thermalen Kontakt mit dem Wasserkühler.
Die mit I bezeichnete Sondenspitze besteht aus einem Kupferzylinder, der die Aushöhlung der Aluminiumspitze gerade ausfüllt und so eine flache runde Kontaktfläche von 1 mm Durchmesser bildet. Sie eignet sich zur Hautreizung. Sondenspitze II ist auch ein Kupferzylinder, aber 18 mm lang und 6 mm breit. Sie wird zur Kühlung der Cortex-Oberfläche verwendet. Sondenspizte III eignet sich zur subcortikalen Stimulation und besteht aus einem isolierten Silberdraht (0.75 mm dick), der an einer zylindrischen Kupferbasis befestigt ist.
Durch schrittweise Erhöhung der Stromstärke wurde die optimale Stromstärke zur Erzielung der maximal möglichen Temperaturdifferenz ermittelt. Diese beträgt 5 Ampere für Sonde A, 3 Ampere für Sonde B und 8 Ampere für Sonde C. Bei einer darüberhinausgehenden Erhöhung der Strom-

stärke kommt es zum Oberwiegen der Joul'schen Wärmeverluste (welche quadratisch zur Stromstärke ansteigen) über die Peltierkühlung (die linear zur Stromstärke ansteigt). Der Widerstand einer jeden Sonde ist kleiner als 5 Ohm. Wie aus Abbildung 53 hervorgeht, wurde die tiefste Temperatur ca. 15 bis 20 Minuten nach Einschalten der Stromzufuhr erreicht. Leider ist es mit den beschriebenen Sonden nicht möglich, subcortikale Strukturen um mehr als 5°C zu kühlen.

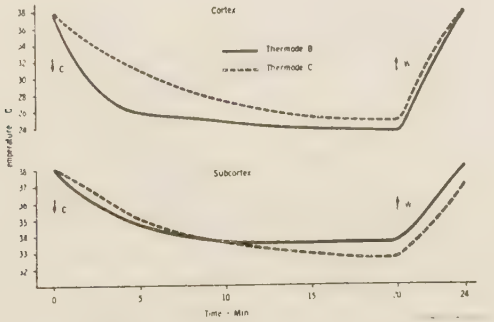


Abb.53: Kühlung und Erwärmung des Cortex und Subcortex mit den Sonden B und C. Die cortikale Temperatur wurde 7 mm ventral der dorsalen Cortexoberfläche, mit der die Sonde in Kontakt stand, gemessen. Die subcortikale Temperatur wurde 2 mm dorsal der Sondenspitze, die sich im Winkel von 45° zum Hypothalamus, 25 mm ventral der dorsalen Gehirnoberfläche befand, gemessen. C = Kühlbeginn: Strom fließt von n- zu p-leitendem Halbleiter. W = Wiedererwärmung durch Umkehrung der Stromrichtung.

Eine Weiterentwicklung dieser Sonden zur subcortikalen Kühlung wurde später von den gleichen Autoren veröffentlicht (Hayward,1965). Im Gegensatz zu den ersten Modellen, sind hier die Wismuth-Tellurid-Pellets im Abstand von 2 mm voneinander plaziert (siehe Abb.54).

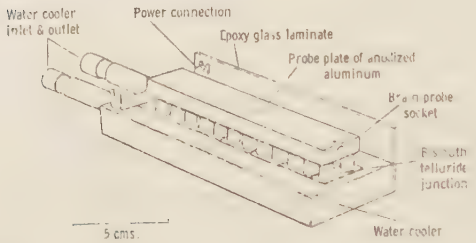


Abb.54: Maßstabsgerechte Abbildung der Peltier-Sonde unter Verwendung von 12 n-p-Verbindungen zur Erwärmung und Kühlung des Gehirns (Hayward).

12 Verbindungen aus zylindrischen n- und p-Pellets sind in Serie geschaltet. Eine dünne Lage Leim trennt die Pellets und ihre Verbindungen vom Wasserkühler und der Sondenhalterung. Die Sondenhalterung besteht aus anodisiertem Aluminium. Die ganze Einheit ist von einer Epoxyglasschicht umgeben und zur Wärmeisolation mit Polyurethanschaum ausgefüllt. Die erste für dieses Gerät geeignete Sonde bestand aus einem 1 mm dicken Silberdraht, der an einem 1/4 inch Kupferzylinder, welcher in die Sonden-

halterung paßte, befestigt worden. Diese Verbindung war mit Silikonfett versehen, um einen optimalen thermalen Kontakt zu erreichen. Als Isolation des Sondenschafts wurden 20 Windungen eines 25 gage aluminiumumhülltem Mylar*1, der in einer Plastikröhre*2 untergebracht war, verwendet.

Die Weiterentwicklung dieser Sonde besteht aus einer Kupferstange, die aus einem soliden Kupferstück in die in Abb. 55 wiedergegebenen Abmessungen gedreht wurde.

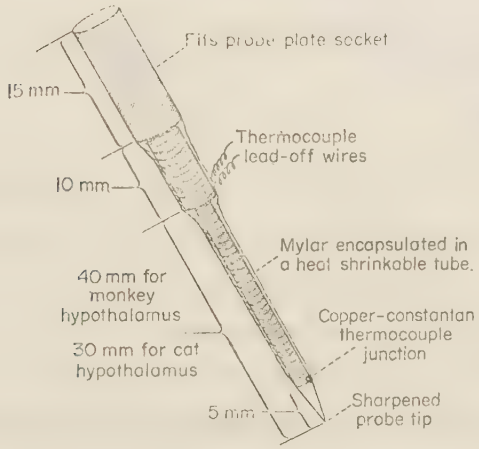


Abb. 55: Maßstabsgetreue Abbildung der Kupfer-Gehirnsonde zur chronischen Implantation in den Hypothalamus bei Katzen und Affen.

Die Sonde war bei Katzen und Affen in einem derartigen caudo-frontalen Winkel implantiert, daß sich der 10 mm Teil (Abb. 55) durch Zahnzement in der Stirnhöhle befe-

*1 = national research corporation, Cambridge, Mass.

*2 = termofit CR rayclad tubes inc. Redwood city, Calif.

stigt werden konnte. Dieser Teil ist isoliert, wobei der äußere Durchmesser bei einer Kupferstärke von 3 mm 5 mm beträgt. Der äußere Durchmesser des sich im Gehirn befindlichen Teiles ist 2 mm (Kupferstärke 1 bis 1.5 mm). Der obere (15 mm) Teil der Sonde paßt in die Sondenhalterung. Ein KuConst-Thermoelement aus 40 gage Drähten ist nahe der Sondenspitze befestigt. Um einer Gewebereaktion vorzubeugen, sind die letzten 5 mm der Sonde mit einer dünnen Lackschicht überzogen. Der restliche Teil der Sonde sowie die Leitungen des Thermoelements sind mit Mylar überzogen.

Dieser Sondentyp wurde in der Mittellinie 18 Katzen und einem Affen in den vorderen Hypothalamus implantiert, ohne ein Anzeichen für eine hypothalamische Schädigung. (Hierbei wurde die Sonde den Katzen drei Monate und dem Affen 1 Jahr belassen.) Einem zweiten Affen wurden zwei derartige Sonden, jede 3 mm von der Mittellinie des vorderen Hypothalamus entfernt,implantiert. Die Sonden waren im Durchmesser halb so groß wie die Sonde in Abbildung 55, wobei die letzten 10 mm nicht mehr mit Mylar umhüllt, sondern nur von einer dünnen Lackschicht überzogen sind. Genau wie bei der einzelnen Sonde zeigten sich auch hier keine Anhaltspunkte für eine hypothalamische Schädigung nach der Implantation. Der höchste erreichbare Temperaturunterschied der sich im Thalamus befindlichen Sondenspitze zu einer Stelle, die etwa 6 mm von der Sondenspitze

entfernt war, betrug 20°C und wurde 7 Minuten nach Einschalten der Stromzufuhr erreicht. Hierbei betrug die Stromstärke 28 Ampere (Abb. 56).

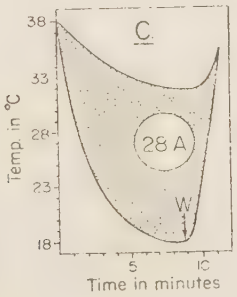


Abb.56: Maximal erreichbarer Temperaturunterschied von der Sondenspitze zu einer 6 mm entfernten Stelle im Gehirngewebe (Hayward).

Fuster implantierte zwei Sonden bei Affen bilateral an der Oberfläche der Dura über dem präfrontalen und parietalen Cortex. Jede dieser Sonden besteht aus einem vergoldeten Kupferzylinder (Durchmesser 18 mm, Höhe 17 mm),der am Schädeldach mit Acrylkleber fixiert wurde. Das eine Ende des Zylinders befand sich im ständigem Kontakt mit der Dura, während das andere Ende durch den Kleber nach außen reichte. Dieses äußere Ende ist so gestaltet, daß die thermoelektrische Kühlvorrichtung von Hayward angeschlossen werden kann. Zur Temperaturmessung und Kontrolle wurden Thermistoren subdural implantiert. Fuster konnte einen Verlust des visuellen Kurzzeitge-

dächtnis bei Kühlung des präfrontalen Cortex auf eine Temperatur von 20°C feststellen.

6.7.2 Die Sonde zur cortikalen Kühlung von Rosen 1976:

Eine thermoelektrische Sonde zur Kühlung der Cortexoberfläche wurde von Rosen beschrieben. Diese Gerät ist in der Lage, Temperaturunterschiede (warme Seite zur kalten Seite) bis zu 58°C zu erreichen. Abbildung 57 zeigt die mechanische Konstruktion der ganzen Vorrichtung.

Die Sonde, die aus einem Silberstab, der an einer Kupferplatte befestigt ist, besteht, wird wärmeleitend durch eine dünne Lage Zinkoxid, das mit Silikonfett eingerieben ist, mit der kalten Seite der thermoelektrischen Einheit verbunden. An die warme Seite wird zur Wärmeableitung eine Messingkammer, die von Wasser durchströmt wird, angeschlossen. Diese drei Elemente (Sonde, thermoelektrische Einheit und Wasserkammer) sind in einem Block zusammengeschlossen, der seinerseits von einer Elektrodenhalterung gehalten wird. Der Teil der Sonde, der mit der cortikalen Oberfläche in Berührung kommt, ist 5 mm² groß und hat einen kleinen kalibrierten Thermistor in seinem Zentrum befestigt, durch den die cortikale Temperatur fortlaufend aufgezeichnet werden kann. Die thermoelektrische Einheit wird von einer 1.12 Volt 23 Ah NiCd Batterie gespeißt. Ist die thermoelektrische Einheit

nicht in Betrieb, so wird diese Batterie durch einen einphasigen Gleichrichter, der aus einem 6.3 Volt Filamenttransformator und einer Silikondiode hergestellt ist, kleingeladen. Während der Ladung wird die thermoelektrische Einheit geerdet.

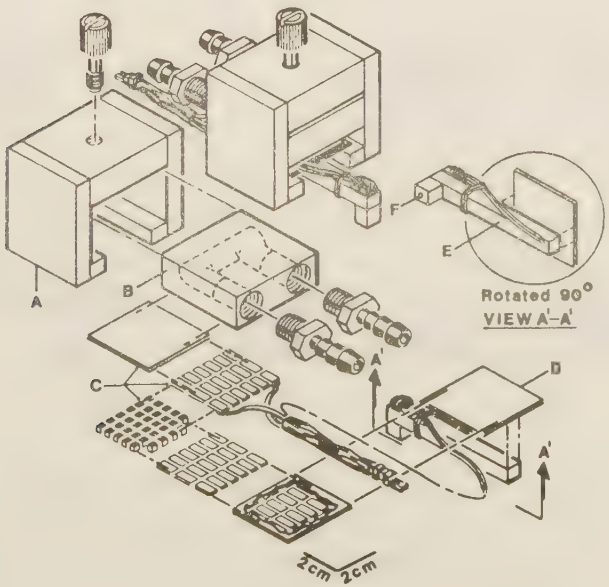


Abb.57: Mechanische Konstruktion der Sonde: A = Halteblock, B = Wärmeableitung aus Messing, C = thermoelektrische Einheit, D = Kupferblatte mit Zinkoxid - Silikon Überzug, E = Silberstab, F = Sondenoberfläche mit Thermistor.

Die Kühlrate und der Kühlgrad ist direkt von dem der thermoelektrischen Einheit übermittelten Strom abhängig. Bei dem Maximalstrom von 5 Ampere kühlt dieses Gerät die mit ihm in Kontakt stehende Cortexoberfläche um 15°C in 30 Sekunden. Gemäßigtere Kühlung kann durch Zuschaltung eines der vier Serienwiderstände geschehen, welche für Stromstärken von 2.5; 1.5; 1 oder 0.5 Ampere sorgen. In der Praxis wird zuerst maximale Stromstärke zugeschaltet, um die Temperatur schnell zu senken; dann wird die Stromstärke vermindert, um die erwünschte Temperatur aufrecht zu erhalten. Arbeitet man bei maximalem Strom länger als 90 Sekunden, so kommt es bereits zu Kälteläsionen. Die Sondenoberfläche kann auch für spezielle Zwecke hergestellt werden. Auf jeden Fall würden größere Sonden langsamer kühlen.

6.7.3 Die Kühlvorrichtung von Reed und Miller 1978:

Die von Reed und Miller beschriebene Vorrichtung zur lokalisierten cortikalen Kühlung ist in Abbildung 58 vor und nach der Implantation wiedergegeben. Für die Peltiereinheiten (B) wurde eine Basisplatte aus Kupfer (A) so geformt, daß sie auf das zu kühlende Gebiet passten (in diesem Fall das Gebiet für den Arm im prä- und postzentralen Cortex von Cebusaffen). An der oberen Seite dieser Basisplatte wurde eine Kupferleitung (1/2

inch Durchmesser) (C) für die Zirkulation von kaltem Wasser zur Wärmeableitung der warmen Seite der Peltiereinheiten montiert.

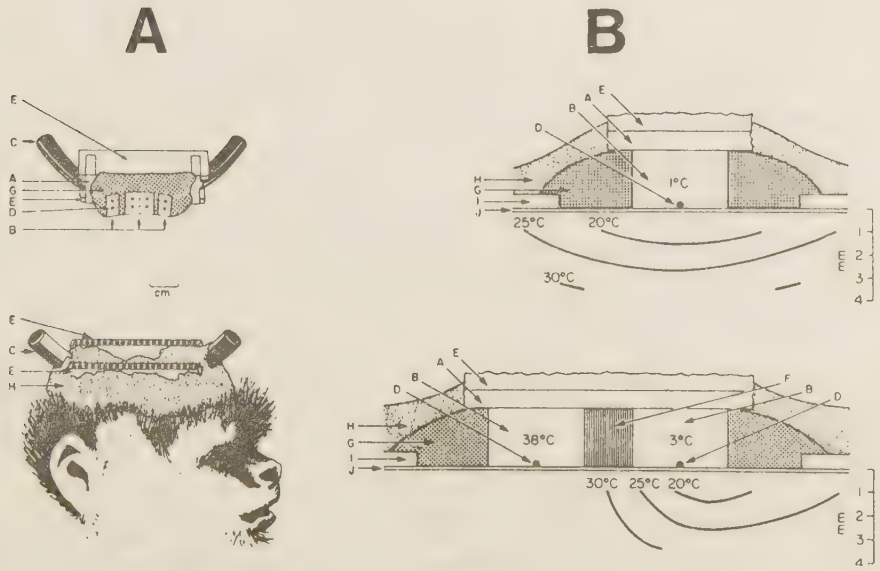


Abb.58: A) Die beschriebene cortikale Kühlvorrichtung vor (oben) und nach der Implantation (unten). Die Goldfolie, welche die untere Oberfläche der Peltiereinheiten und der Thermoelemente überzieht, ist nicht dargestellt. B) zeigt die Isothermen im Gehirn, wenn 1 Peltier-Element auf 1°C gekühlt wird (oben). Darunter ist dargestellt, wie die Ausdehnung der Kühlung begrenzt wird, wenn 1 Peltierelement auf 3°C gekühlt wird, während das benachbarte auf 38°C gehalten wird. Bezeichnungen: A) = Kupferbasisplatte, B) = Peltierelement(e), C) = Kupferleitung für den Wärmeaustauscher, D) = Thermoelement, E) = Amphenolverbindungen, F)=Epoxykitt, G) = Dow corning-SILASTIC®, H) = Schädeldach aus Zahnacryl, I) = Schädeldach, J) = Dura mater.

An der unteren Seite dieser Basisplatte befindet sich eine Anordnung von 12 Peltiereinheiten, jede 4 mm mal 4 mm groß und 2.5 mm dick. Diese Anordnung ermöglicht es, 9 bzw. 3 Peltiereinheiten über dem motorischen präzentralen und dem sensorischen postcentralen Cortex auf die Dura zu bringen. Am Boden eines jeden Peltierelements wurden KuConst-Thermoelemente befestigt. Eine jede der medio-lateralen Peltiergruppierungen mit ihren Thermoelementen wurde mit einer dünnen Schicht einer Goldfolie (0.001 inch dick) überzogen (in der Abb. nicht dargestellt). Die Kabel der Stromzufuhr sowie der Thermoelemente wurden mit Amphenolsteckkontakten versehen, die an einer Amphenolserienverbindung (E), welche an der oberen Seite der Basisplatte befestigt war, angeschlossen werden konnten. Alle elektrischen Verbindungen wurden in Epoxykitt versenkt. Die untere Oberfläche dieser cortikalen Kühlvorrichtung ist, abgesehen von der Goldfolie, mit einer dünnen Lage medizinischem SILASTIC (G) versehen. Die Lücken zwischen den einzelnen Peltierelementen wurden mit Epoxykitt und SILASTIC ausgefüllt, sodaß die ganze untere Oberfläche der Kühleinheit mit der Goldfolie in einer Höhe liegt. An der dorsalen Oberfläche der Basisplatte befand sich ein kleiner Plastikdübel. Während der Implantation konnte die Kühlvorrichtung durch einen Stab, der in diesen Dübel gedreht war, bewegt werden.

Zur Bedienung der Kühlvorrichtung wurde eine automatische 4-~~Strich~~kanal feedback Kontrolleinheit geschaffen. Durch jeden der vier Kanäle, können bis zu drei in Serie geschaltete Peltiereinheiten unabhängig voneinander, in einemTemperaturbereich von 0-40°C, betrieben werden. Jeder Kanal besteht aus einem Verstärker für das Thermoelement, einer digitalen Anzeigetafel, einem Kontrollkreislauf und einem bipolaren Stromgeber. Durch den Verstärker wird das Ausgangssignal der KuConst-Thermoelemente auf 50 mV/°C verstärkt. Die digitale Anzeigevorrichtung gibt diese Spannung in ein Zehntel °C an. Der Kontrollkreislauf vergleicht diese Temperatur mit dem Ausgangssignal eines Potentiometers, das auf die gewünschte Temperatur eingestellt ist (set pointadjustment). Das Ausgangssignal der Kontrollschaltung regelt den Stromgeber. Ober ein Potentiometer wird der resultierende Strom registriert und verglichen. Dies führt dazu, daß nur Strom zur Einheit gelangt, wenn die aktuelle Temperatur die vorgegebene Temperatur nicht übersteigt und der Strom nicht über der maximal vorgegebenen Stromstärke liegt. Eine Strombegrenzung ist nötig, weil es bei Oberschreitung der optimalen Stromstärke zu einer Abnahme der Kühlung kommt. Durch einen Schalter mit drei verschiedenen Stellungen kann auf Kühlung oder Erwärmung umgeschaltet werden. Bei Mittelstellung wird die am Vergleichspotentiometer

eingestellte Temperatur angezeigt. Die in Abbildung 58 wiedergegebenen Isothermen wurden bei anästhesierten Katzen, unter der, auf die Duraoberfläche gebrachten Kühlvorrichtung, ermittelt. Hierzu wurde aus einer Glas-Mikroelektroden-Röhre eine Sonde zur Temperaturmessung hergestellt. Ein Thermoelement wurde in den Schaft der Mikroelektrodenröhre gebracht und mit ihrer Spitze verbunden. Durch einen kleinen Schlitz in der Dura an der Hinterseite des Kopfes wurde die Sonde horizontal in das Gehirn eingeführt und die Temperatur in verschiedenen Abständen unter der Kühlvorrichtung gemessen. Abbildung 57b oben: Die Temperatur direkt unter der Dura betrug 8°C. Wurde eine zweite Peltiereinheit im Abstand von 2 mm von der ersten auf 1°C gekühlt, so verursachte dies eine Verschiebung der 20°C Isotherme von einer maximalen Tiefe von 1.5 mm auf 2.3 mm sowie eine laterale Ausdehnung dieser Isothermen zwischen die beiden Einheiten (nicht dargestellt).
Wurde die Temperatur bei einem Element auf 38°C gehalten, während das benachbarte auf 3°C gekühlt wurde (Abb.57b unten), konnte die Ausdehnung der Kühlung in Richtung auf das warme Element größtenteils begrenzt werden. Die laterale Ausdehnung der 20°C und 25°C Isothermen zwischen die beiden Elemente wurde um ca. 3 bzw. 5 mm reduziert. Auf diese Weise kann mit einer Vorrichtung, die mehrere getrennte Peltiereinheiten enthält, die Ausdehnung der

Kühlung auf das gewünschte Gebiet beschränkt werden.

6.7.4 Die Sonde von Mosley 1972:

Das Kältegerät zur Kühlung der Cortexoberfläche besteht aus Peltierelementen, deren eine Seite mit einem belüfteten Wärmeaustauscher verbunden ist. Die kalte Seite besteht aus einem Aluminiumblock mit einer 1 cm^3 großen Fußplatte, die direkt auf den Cortex gebracht wird. Durch Löcher in der Fußplatte können Mikroelektroden zur Erfaßung der neuralen Aktivität sowie ein Thermistor in das Gehirn eingebracht werden. Durch den Wechsel der Stromrichtung bis zu einer Stärke von 8 Ampere kann der Cortex gekühlt oder erwärmt werden. Die Fußplatte ist in der Lage, die lokale Cortextemperatur innerhalb von 4 - 9 Minuten auf 15°C zu vermindern. Durch die Einstellung der Stromstärke ist es möglich, den Cortex auf der jeweiligen vorgegebenen Temperatur zu halten. Dieses Kühlgerät wurde direkt auf den freigelegten Cortex gebracht. Ein Thermistor in einer 22 gage Nadel wird 2 mm tief in den Cortex durch das Loch in der Fußplatte gebracht. Auf einem, für einen Temperaturbereich von 15 - 40°C kalibrierten Schreiber, wird die jeweilige Cortextemperatur fortlaufend aufgezeichnet.

6.7.5 Die Sonde von Dondey:

Die thermoelektrische Sonde zur Kühlung subcortikaler Strukturen von Dondey (pers.Mitt.) kann als Kombination einer Durchflußsonde mit einer Peltiersonde bezeichnet werden. Die Sonde besteht aus:
1) den Kühlelementen, d.h. den thermoelektrischen Zellen und der Stromzufuhr,
2) dem Kühlkreislauf der Sonde, der die Flüssigkeit durch die Peltierzellen zur Sondenspitze führt und von da wieder ableitet,
3) der Meß- und Temperaturregelvorrichtung.
Das flüssige Kühlmittel, Wasser oder Äthylalkohol, zirkuliert an der kalten Seite der Peltierelemente vorbei zur Sondenspitze von wo es, nach erfolgtem Wärmeaustausch zurückgeleitet wird und an der warmen Seite der Peltierelemente verdampft. Die Zirkulation wird durch Überdruck aus einem Reservoir mit komprimiertem Gas aufrecht erhalten. An der Sondenspitze befindet sich ein Thermoelement,durch das die Temperatur an der Kontaktfläche Metall-Gewebe fortlaufend gemessen und registriert wird. Der Unterschied zwischen gemessener und eingestelllter Temperatur der Sondenspitze wird verglichen und über die Stromzufuhr, die das Ausmaß der Kühlung bestimmt, ausgeglichen.

Die Sonde, mit einer Länge von 220 mm und einem äußeren Durchmesser von 2.1 mm,besteht aus drei konzentrischen Röhren aus rostfreiem Edelstahl, die in einem Nylonblock fixiert sind, an den eine abnehmbare Schutzkappe aufgesetzt werden kann. Durch die Kapillare 1 (siehe Abbildung 59) fließt das KOhlmittel zur Sondenspitze, von wo es durch die Kapillare 2 zurückgeleitet wird.

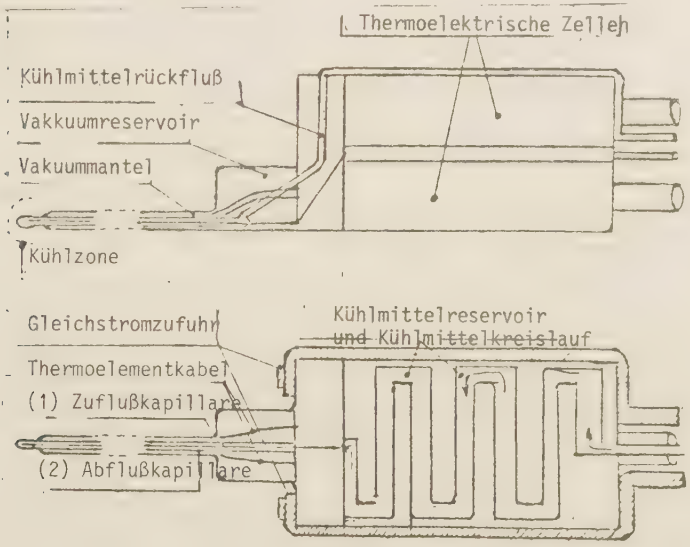


Abb.59: Schema der Sonde.

Zwischen diesem Rohr 2 und dem dritten äußeren Rohr wird ein Vakuum zur Isolation aufrecht erhalten. Eine

in diesen Zwischenraum eingebrachte Nylonspirale sorgt dafür, daß dieser Zwischenraum konstant gehalten wird und die Isolation nicht durch Biegung des Sondenschafts zerstört werden kann. Der Sondenschaft verträgt einen Druck von 10 bar. Der maximale Arbeitsdruck beträgt aber nur 1.5 bar, woraus ein hoher Sicherheitskoeffizient resultiert.

Die thermoelektrischen Zellen werden durch einen Gleichstrom von 30 Ampere, bei einem Potentialabfall von 1.6 Volt an den Polen,gespeist. Dank einem Verteilerfilter und einer Brückenschaltung wird die Potentialschwankung unter 10 mV gehalten. Unter diesen Bedingungen beträgt der Temperaturabfall maximal $50^{o}C$.

Der Kühlkreislauf arbeitet mit einem Druck zwischen 0.2 und 1 bar. Das Druckreservoir besteht aus einer Flasche mit reinem Stickstoff, die unter einem Druck von 150 bar steht. Ober ein Reduzierventil wird ein konstanter Flüssigkeitsdruck, der durch den erwünschten Temperaturbereich, die zu verrichtende Arbeit und den Durchmesser des Sondenkopfes bestimmt wird, aufrecht erhalten.

Unter gleichen Arbeitsbedingungen kann so die Menge des zirkulierenden Kühlmittels zwischen 0.1 und 1 cm^3/sec. geregelt werden, was einem Temperaturabfall von 4 bzw. $40^{o}C$ unter die Umgebungstemperatur entspricht.

Die Temperaturmessung der Sondenspitze wird durch ein Thermoelement, das magnetisch abgeschirmt ist, um Störsignale aus dem Meßkreis auszuschalten, gewährleistet und durch ein ebenfalls abgeschirmtes Kabel zum Aufzeichnen geführt. Der Aufzeichner, ein Gerät vom Typ Sargent S.R., arbeitet mit einer maximalen Empfindlichkeit von 1 mV über dem gesamten Bereich. Ein Regelkontakt ermöglicht einen bestimmten Wert einzustellen, d.h. eine Gleichgewichtstemperatur zu bestimmen. Über einen Mikrokontakt wird den Zellen so lange Strom zugeführt, bis diese Gleichgewichtstemperatur erreicht ist.

Der Flüssigkeitskreislauf der warmen Seite der Thermoelemente wird durch eine Elektroschaltung bestimmt, die nur eingeschaltet ist, wenn dieser Kreislauf geschlossen ist. Falls das Kühlmittel nicht weiterkommt, oder in dem Fall, wo der Kreislauf unterbrochen wird, werden die nachfolgenden elektrischen Kreise automatisch geöffnet. Zwei zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen sind im Kühlmittelkreislauf eingebaut: eine Sicherheit für die Kühlmittelmenge sowie eine für den Druck. Die erstere besteht aus einem Kippkontakt mit einem Mikrokontakt, der nur zustande kommt, wenn ein Flüssigkeitskreislauf besteht und sich keine rückständige Luft im gesamten Leitungssystem der Sonde befindet.

Die zweite Sicherheitsvorkehrung tritt nur dann in Kraft, wenn der Flüssigkeitskreislauf unter Druck steht. Im Falle einer accidentellen Ruptur irgendwo im Sondensystem, schließt eine Elektroschaltung die Druckzufuhr aus dem Reservoir und bedingt so die sofortige Rückkehr zum Atmosphärendruck.
Über zwei in diesen Sicherheitsvorkehrungen eingebaute Relais wird sichergestellt, daß zu den thermoelektrischen Zellen nur dann Strom fließen kann, wenn diese Sicherheitsvorkehrungen eingeschaltet sind. Bei irgendeinem Zwischenfall wird die Stromzufuhr zu den Peltierelementen augenblicklich unterbrochen, so daß die Sonde sofort zur Umgebungstemperatur zurückkehrt.

7. SCHLUSSBETRACHTUNG:

Die Arbeit behandelt das Prinzip von Kältesonden und ihre Verwendbarkeit zur reversiblen Kälteblockade im Gehirn. Die hierzu verwendeten Sonden werden vorgestellt und beschrieben.
Bei der reversiblen Kälteblockade strebt man an, das zu blockierende Gewebe auf Temperaturen unter 20°C zu kühlen, da nach übereinstimmender Ansicht unter 20°C keine synaptische Übertragung mehr stattfindet. Hierbei wird die Sondenspitzentemperatur je nach der erwünschten Ausdehnung der Blockade auf Temperaturen zwischen 5°C und 20°C eingestellt.
Da es dazu nicht auf eine hohe Kälteleistung der Sonden ankommt, konnten sich im Gegensatz zur Kryochirurgie die stickstoffbetriebenen Geräte nicht durchsetzen.
Heute werden vorallem Sonden mit Alkohol oder Freon als Kühlmittel sowie thermoelektrische Sonden verwendet. Letztere konnten sich vorallem zur Kälteblockade oberflächennaher Strukturen bewähren.

8. LITERATURVERZEICHNIS:

1. Adams,Th.: A method for local heating and cooling of the brain.
J.Appl.Phys., 19, 338-340 (1964).

2. Alexander,G.E., Goldmann,P.S.: Functional development of the dorsolateral prefrontal cortex: An analysis utilizing reversible crygenic depression.
Brain Res., 143, 233-249 (1978).

3. Arnott,J.B.: On the treatment of cancer by regulated application of anaesthetic temperature.
London J.Churchill Princess Street 1851 32pp (zit. nach Reglin).

4. Baker,F.H., Malpeli,J.G.: Effects of cryogenic blockade of visual cortex on the responses of lateral geniculate neurons in the monkey.
Exp.Brain Res. 29, 433-444 (1977).

5. Banet,M., Séguin,J.J.: A thermode for rat brain.
EEG clin. Neurophysiol.,23, 572-573 (1967).

6. Beau,J.L., Dondey,M., Fessard,A., Weil,L.: Selective and reversible block of cerebral structures by local cooling.
Confin.neur. 22, 341-342 (1962).

7. Beau,J.L., Dondey,M., Fessard,A.: Détermination de la function de certaines structures cérébrales profondes par refroidissement localizé et réversible.
Revue Neur., T.107, No.6 (1962).

8. Benedict,R.: Fundamentals of temperature, pressure and flow measurement.
John Wiley & Sons, New York,1977.

9. Benita,M.: Nouveau dispositif pour le refroidissment localizé des structures nerveuses.
EEG clin.Neurophys. 32, 90-94 (1972a).

10. Benita,M., Condé,H.: Reversible blockage of specific synaptic transmission by localized and moderate cooling with a vacuum isolated probe connected to a closed circuit apparatus.
Confin.neur., 34, 218-223 (1972b).

11. Benita,M., Condé,H.: Effects of local cooling upon conduction and synaptic transmission.
Brain Res., 36, 133-151 (1972c).

12. Benita,M.:Cryolab 3:
pers.Mitteilung 1977.

13. Bindman,L., Lippold,O.C., Redfearn,J.W.T.: Comparison of the effects of electrocortical activity of general body cooling and local cooling of the surface of the brain.
EEG clin.Neurophys., 15, 238-245 (1963).

14. Blackwood,J.F., Moore,F.T., Pale,W.G.: Cryotherapy for malignant tumors.
Cryobiol., 4, 33-38 (1967).

15. Boyle,R.: New experiments and observations touching cold or an experimental history of cold.
Printed by John Crook London 1665; reprinted by R.Davis Oxford,1683. zit.nach Klein.

16. Brodkey,J.F. Miyazaki,F.R., Mark,W.A.: Reversible heat lesion with radio-frequency current. J.Neurosurgery, 21, 49-53 (1964).

17. Brooks,C., Koizumi,K., Malcolm,J.L.: Effects of changes in temperature on reactions of spinal cord. J.Neurophys., 18, 205-216 (1955).

18. Brooks,V.B., Kozlovskaya,J.B., Atkin,A., Horwath,F.E., Uno,H.: Effects of cooling dentate nucleus on tracking task performance in monkeys. J.Neurophysiol., 36, 974-995 (1973).

19. Byck,R., Dirlik.: Reversible section of the brain by a wall of cold. Science, 139, 1216-1218 (1963).

20. Byck,R., Jenning,C.B.,jr.: Methods for long-term local cooling of the brain in unanesthized animals. J.of appl.Physiol., 27, Nr.1, 144-148 (1969).

21. Coderg Medical: Thermocroysonde der Firma Coderg Medical Clichy France.

22. Condrad,B., Brooks,V.B.: Effects of dentate cooling of rapid alternating arm movements. J.of Neurophysiol., 37, 792-803 (1974) No.4.

23. Condrad,B., Brooks,V.B.: Cerebellare Bewegungsstörungen im Tierversuch. J.Neur., 209, 165-179 (1975).

24. Cooper,J.S., Bravo,G.: J.Am.Geriatric Soc., 5, 651 (1957).

25. Cooper,J.S., Arnold,S.T., Lee,J.: Cytostatic congelation: A system for producing a limited control region of cooling and freezing of biologic tissue. J. of nerve. and mental dis., 133 259-263 (1961).

26. Cooper,J.S.: Cryogenic cooling and freezing of the basal ganglia. Confin. neur. 22, 336-340 (1962).

27. Cooper,J.S., Stellar,S.T.: Cryogenic freezing of brain tumors for excision or destruction in situ. J. of Neurosurg. 20, 921-930 (1963a).

28. Cooper,J.S.: Cryogenic surgery: A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. New Engl. J. Med., 268, 742-749 (1963b).

29. Cooper,J.S., Gioino,G.: Temperature gradients during cooling and freezing in the human brain. Cryobiology, Vol.1 No.4, 341-344 (1965).

30. Cooper,T.E., Trezek,G.J.: Analytical prediction of the temperature field emanating from a cryogenic surgical cannula. Cryobiology, Vol.7 No.2-3, (1970), 79-93

31. Dondey,M., Fessard,A., Beau,J.H.: Premières applications neurophysiologiques d'une méthode permettant le blockage électiv et reversible de structures centrales par refrigeration localisée. EEG clin.Neurophysiol., 14, 758-763 (1962).

32. Dondey,M.: Presentation de la Sonde Cryogenic.
persönliche Mitteilung.

33. Dorn: Physik Ausgabe C.
Hermann Schrödel Verlag, Hannover, 1967.

34. Eichler,J.; Lenz,H.: Kurven zur Ausbreitung der
Eiszone für runde Kryosonden bei -80 und -196°C.
Laryng. Rhinol., 56, 215-222 (1977).

35. Fay,T.: Early experience with local and generalized
refrigeration of the human brain.
J.Neurosurg., 16, 239-260 (1959).

36. Feldmann,H., Unger,R.: Die Reaktion des Kaninchen-
gehirns auf lokal angewandte tiefe Temperaturen.
Zeitschr. für exp. Chir., 9, 10-19 (1976).

37. Fessard,A.: Remarks about physiological effects
obtained by localized thermal modification of
the central nervous system.
Confin.neur., 29, 208-212 (1967).

38. Flügge,S: Handbuch der Physik, Band XXIII, Elektrische
Instrumente.

39. Fuster,J.M., Bauer,R.H.: Visual short-term memory
deficit from hypothermia of frontal cortex.
Brain res., 81, 393-400 (1974).

40. Gerlach,J., Spuler,H.: Möglichkeiten einer Kryoneuro-
chirurgie. Beiträge zur Neurochirurgie II 15, 97-100.

41. Gerlach,J. et al: Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin. II. Mitteilung.
Zeitschrift für die gesamte exp. Med., 140, 248-255 (1966).

42. Gill,W., Da Costa,J.: The control and predictability of a cryolesion.
Cryobiol., Vol.6, No.4 (1970).347-353

43. Goldmann,P.S., Alexander,G.E.; Maturation of prefronal cortex in the monkey revealed by local reversible cryogenic depression.
Nature 267, 613-615 (1977).

44. Goldsmid,H.J.: Principles of thermoelectric devices.
Britt.J.of appl.Phys., 11, 208-217 (1960).

45. Grant,C., Riggle, Bagley,D.H.jr.: Microthermocouple probe for gradient temperature measurements.
Cryobiol.10, 345-346 (1973).

46. Greenwood,L.F., Sessle,B.J.: Inputs to trigeminal brain stem neurons from facial, oral, tooth pulp and pharyngolaryngeal tissues. II.Role of trigeminal nucleus caudalis in modulating responses to innocous and noxious stimuli.
Brain Res., 117, 227-238 (1976).

47. Hamlin,H.: Abeyance of haemorrhage by LN2 "cryospray" during meningioma removal.
Neurochir., 14, 115-117 (1971).

48. Hammel,H.T., Hardy,J.D., Fusco,M.M.: Thermoregulatory responses to hypothalamic cooling in unanesthized dogs.
Am.J.Physiol., 198(3), 481-486 (1960).

49. Hass,G.M., Taylo r,C.B.: A quantitative hypothermal method for the production of local injury of tissue
Arch. of Pathology, 45, No.5 (1948).

50. Hayward,J.N., Ott,L.H., Stuart,D.G.: Peltierbiothermodes.
Am.J.of Med.Electronics, 5, 11-19 (1965).

51. Hipprokates: Aphorismen sect. V aph. 23
Hipprokates: Aphorisme...., argentorati. König 1756, zit. nach Reglin.

52. Jasper,H.H., Shacter,D.G., Montplaisir,J.: The effects of local cooling upon spontanous and evoked electrical activity of cerebral cortex.
Canad.J.of Physiol. and Pharmacol., 48, 640-652 (1970).

53. Kallert,S., Kroha,E.: Reversible Kälteblockade der primären Hörrinde bei der wachen Katze.
Naturwiss., 65, 211-212 (1978).

54. Kandel,E.J., Kukin,A.B., Shalnikov,A.J.: The improvement of the method for local freezing of subcortical structures in stereotactic surgery.
Vopr. Neirokhir., 26, 51-54 (1962).

55. Kandel,E.J.: New stereotactic apparatous and cryogenic device for stereotactic surgery.
Confin.Neur., 37, 128-132 (1975).

56. Kilian,H.: Lokalanästhesie und Lokalanästhetika zu operativen, diagnostischen und therapeutischen Zwecken.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.

57. Klein,W.: Erprobung einer 6 mm Kryosonde zur Hypophysektomie. Physikalische Eigenschaften und biologische Aspekte.
Dissertation Med. Fak. Univ., München, 1974.

58. Kwan,H.C., Mackay,W.A., Murphy,J.T., Wong,Y.C.: Simple probe for localized cryogenic blockade in the brain.
Phys. & Behavior Vol.19, (3), 429-431 (1977).

59. Laurent,J.P., Rondoin,G., Benita,M., Jouvet,M.: Reversible blockade of PGO waves and concomittant modifications of thalamic unit activity in chronic cats.
Brain Res., 137, 305-322 (1977).

60. Lienweg,F.: Handbuch der technischen Temperaturmessung. 1976.

61. Lilly,J.G.: Electrodes and cannulae implantation in the brain by simple percutaneus method.
Science,121, 1181-1182 (1958).

62. Lundberg,A.: Potassium and the differential thermosensitivity of membrane potential, spike and negative afterpotential.
Acta Phys. Scand. Vol.15, Sup.50, 7-66 (1948).
7-66

63. Manual on the use of thermocouples in temperature measurements.
Americ. Soc. for testing materials. Special technical puplication, 470, 1970.

64. Mark, Chato, Eastman, Aronow: Localized cooling in the brain.
Science, 134, 1520-1521 (1961).

65. Mosley,J.I., Ojemann,G.A., Ward,A.A.,jr.: Unit activity during focal cortical hypothermia in the normal cortex.
Exp. Neur., 37, 157-163 (1972).

66. Murphy,J.T., Wong,Y.C.: Afferent-efferent linkages in motor cortex for single forelimb muscles.
J.Neurophys., 38, 990-1014 (1975).

67. Negrin,J.jr.: Recent advances in neurosurgery. I. Hypothermia.
Zentralblatt Neurochirurgie, 35(3), 169-178 (1974).

68. Ommaya,A.K., Maitland,B.: Direct extravascular brain cooling in the normothermic animal.
Neurology, 12, 882-895 (1962).

69. Ott,L.H.: Electronic cooling & heating. New uses of an old principle.
Radio electr., 23, 26-29 (1962).

70. Openchowski,P.H.(1883): Sur l'action localisée du froid, applique a la surface de la region corticale du cerveau compten renclus des seances et memoires de la societé de biologie Bd. 5, Gev.7, 38-43.

71. Reglin,G.: Der derzeitige Stand der Kryochirurgie unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse in der Neurochir. Abtl. der Chirurg. Klinik des Bereichs Medizin (Charité) der Humbold-Universität zu Berlin. Dis. der Med. Fak. d. wiss. Rates der Humbold-Universität Berlin, 1976.

72. Reed,D.J., Miller,A.D.: Thermoelectric peltier-device for local cortical cooling. Phys.& Behavior Vol.20, 209-211 (1978).

73. Reynolds,A.F.: Intracellular recording during focal hypothermia in cat pericruciate cortex. Exp.Neur., 46, 566-582 (1975).

74. Richardson: Petersburger Medizinische Zeitschrift 4/5, 1871, zitiert nach Reglin.

75. Riggi,G.: Refrigeration App. for medical use. Experientia, 26, 1165-1166 (1970).

76. Rosen,A.D., A thermoelectric probe for focal cortical hypothermia. EEG, clin. Neurophysiol., 40, 106-108 (1976).

77. Schippke,U.: Die 7 Weltwunden von morgen. Bertelsmann Verlag 1971.

78. Schmitt,W.: Allgemeine Chirurgie. Theoretische Grundlagen der operativen Medizin. Leipzig, 1970.

79. Schnell,J.: Die Peltierkühlung. Die Naturwissenschaften, 53, Heft 15, 373-379 (1966).

80. Siegfried,J., Frank,R.E.: Localized cooling of the CNS.
J.of Neurosurgery, 19, 840-851 (1962).

81. Skinner,J.E., Lindsley,D.B.: Reversible cryogenic blockade of neural function in the brain of unrestrained animals.
Science, 161, 595-597 (1968).

82. Skinner,J.E.: A cryoprobe and cryoplate for reversible functional blockade in the brain of chronic animal preparations.
EEG, Clin. Neurophysiol., 29, 204-205 (1970).

83. Spallanzani,L.: Observation et experience faites sur les animalcules des infusions.
Modena,1770, Neudruck Gauthier-Villars et Cie Paris,1920
zitiert nach Klein.

84. Stuart,H.A., Klages,: Kurzes Lehrbuch der Physik.
Springer Verlag, Berlin 1966.

85. Stuart,D.G., Ott,L.H., Cheshire,F.C.: Thermal electrodes bases on "Peltier-effect".
EEG, Clin. Neurophysiol., 14, 132-135 (1962).

86. Trendelenburg,W.: Untersuchungen über reizlose vorübergehende Ausschaltung am Zentralnervensystem.
III. Mitteilung. Die Extremitätenregion der Großhirnrinde.
Pflügers Arch. für Physiologie, 137, 515-545 (1911).

87. Walder,H.A.: Quelques remarques sur la cryothérapie.
Schweiz.Arch.Neurochir.Psychiat. 104, 287-294 (1969).
zitiert nach Reglin.

88. Wright,B.M.: Nitrous-Oxid-cooled neurosurgical cryoprobe. The Lancet, 951-952, Mai (1971).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Struppler für die Überlassung des Themas, sowie für die freundliche Unterstützung. Herzlichen Dank auch Herrn Professor Schrader für die Übernahme des Themas.

LEBENSLAUF

Michael Artmann	geboren am 12. Januar 1951 in Holzkirchen/Obb.
Eltern:	Dr.med.Johannes Artmann prakt. Arzt, verstorben am 30.7.1957. Ida Artmann, geb. Rupp
Schulausbildung	von 1957-1961 Volksschule in Roding/Oberpfalz von 1962-1966 Internat Kloster Schäftlarn 1966 Übertwechseln nach München 1971 Abitur am Maximilian Gymnasium München.
Universitätsausbildung	1972-1976 Studium der Veterinärmedizin in München. 1. Staatsexamen Vet.med. Sommer 1976. Sommer 1976 Zulassung zum Studium der human-Medizin in München März 1977 ärztliche Vorprüfung März 1978 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung März 1980 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung Mai 1981 Abschluß des Studiums mit dem 3. Teil der ärztlichen Prüfung.